

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

(Direktor: Prof. Dr. med. T. Schwarz)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

ÜBERPRÜFUNG DES EUROPÄISCHEN KONSENSUS ZUR  
DEFINITION VON THERAPIEERFOLG UND -VERSAGEN  
IN DER SYSTEMISCHEN THERAPIE DER  
PSORIASIS VULGARIS

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

NADINE REIMERS

aus Husum

Kiel 2015

**1. Berichterstatter:**

**Prof. Dr. Mrowietz**

**2. Berichterstatter:**

**Prof. Dr. Thaci**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**15.12.2016**

**Zum Druck genehmigt, Kiel, den**

**15.12.2016**

**gez.: Prof. Dr. Fölster-Holst**

**(Vorsitzende der Prüfungskommission)**

# Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1. Definition .....	1
1.2. Epidemiologie .....	1
1.3. Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.4. Genetik und Umweltfaktoren.....	2
1.5. Erscheinungsformen und Klinik.....	4
1.6. Begleiterkrankungen .....	5
1.7. Therapie.....	7
1.8. Ziel und Fragestellung.....	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1. Planung der Erhebung und statistische Vorgaben.....	14
2.2. Datenerhebung .....	14
2.3. Dokumentation.....	15
2.3.1. Patienten-bezogene Daten .....	15
2.3.2. Psoriasis-bezogene Daten .....	15
2.3.3. Weitere erhobene Daten .....	17
2.4. Statistische Auswertung.....	18
3. Ergebnisse.....	20
3.1. Patientenkollektiv.....	20
3.1.1. Alter und Geschlecht .....	20
3.1.2. Nikotinkonsum .....	21
3.1.3. BMI.....	22
3.2. Psoriasis-bezogene Daten.....	23
3.2.1. Psoriasis-Arthritis .....	23
3.2.2. Erfolgswahrscheinlichkeit der einzelnen Therapien.....	25
3.2.3. Vergleich des PASI .....	28

3.2.4. Vergleich des DLQI.....	34
3.2.5. Logistische Regressionsanalyse .....	36
3.2.6. Alters- und Geschlechterverteilung pro Medikament .....	43
3.3. Therapieabbruch und Therapiewechsel.....	45
3.3.1. Anzahl Therapiewechsel.....	45
3.3.2. Therapiewechsel aufgrund des Konsensus .....	46
4. Diskussion.....	48
4.1. Kritische Betrachtung des Studientyps .....	48
4.2. Patientenkollektiv.....	49
4.2.1. Geschlechterverteilung .....	49
4.2.2. Nikotinkonsum .....	50
4.2.3. Body-Mass-Index .....	50
4.3. Psoriasis-Arthritis.....	51
4.4. Vergleich der Medikamente .....	52
4.4.1. Ciclosporin.....	53
4.4.2. Fumarsäureester.....	54
4.4.3. Methotrexat.....	57
4.4.4. Acitretin .....	58
4.4.5. Biologika .....	59
4.5. Therapiewechsel.....	64
5. Zusammenfassung.....	66
6. Literaturverzeichnis .....	I
7. Danksagung.....	XII
8. Lebenslauf.....	XIII

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMP	Antimikrobielle Peptide
BMI	Body-Mass-Index
BSA	body surface area
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRP	c-reaktives Protein
d.h.	das heißt
DLQI	dermatology life quality index
DNA	Deoxyribonucleic acid
et al.	et alii
FSE	Fumarsäureester
HLA	Human Leucocyte Antigen
IFN	Interferon
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
IL-12	Interleukin 12
IL-23	Interleukin 23
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
MHC	major-histocompatibility complex
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
PASI	psoriasis area and severity index
PASI75	Reduktion des PASI um $\geq 75\%$ im Vergleich zum Ausgangswert
PSORS	psoriasis susceptibility genes
PUVA	Psoralen + Ultraviolette Strahlung A

RNA	Ribonucleic acid
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
Th1-Typ	T-Helfer 1-Typ
u.a.	unter anderem
UV	ultraviolett
v.a.	vor allem
vs	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

# **1. Einleitung**

## **1.1. Definition**

Psoriasis ist eine chronische, entzündliche, immunvermittelte Systemerkrankung, die umgangssprachlich auch als Schuppenflechte bezeichnet wird. Sie ist nicht-infektiös und prägt sich vor allem an der Haut, aber auch an den Gelenken aus. Typische Hauterscheinungen sind scharf begrenzte, erythematöse Plaques mit einer silberweißen Schuppung, die leicht erhaben sind. Besonders häufig betroffene Körperstellen, so genannte Prädilektionsstellen, sind die Streckseiten der Extremitäten wie Knie oder Ellenbogen, sowie der behaarte Kopf und die Lumbosakralregion. Unterteilt wird die Psoriasis in generalisierte und lokale Formen, mit oder ohne Pusteln. Die häufigste Ausprägungsform ist die Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris), wobei es viele weitere verschiedene Sonderformen gibt. Der Krankheitsbeginn ist meist im jungen Erwachsenenalter. Neben den Hauterscheinungen leiden viele Patienten auch unter einer seronegativen Polyarthritits (Psoriasis-Arthritis). Häufig treten im Zusammenhang mit der Psoriasis auch andere Erkrankungen, die so genannte Komorbidität, wie das metabolische Syndrom oder psychische Erkrankungen auf (Reich 2012). Die Ursache der Psoriasis ist bis heute nicht vollständig geklärt, wobei unter anderem genetische, aber auch umweltbedingte Einflüsse vermutet werden.

## **1.2. Epidemiologie**

Im Mittel wird die Prävalenz der Psoriasis in Europa und den USA mit ca. 2% angegeben (Parisi et al. 2013, Christophers 2001, Farber und Nall 1998). Eine Ausnahme bilden hier die Färöer-Inseln, wo sie im Mittel bei 2,8% liegt (Lomholt 1964).

Die Prävalenz der Psoriasis ist regional und unter den ethnischen Gruppen unterschiedlich. So gibt es ethnische Gruppen, wie die isoliert lebende Bevölkerungsgruppe der Arctic-Kasach'ye, in denen die Prävalenz mit über 10% angegeben wird (Farber und Nall 1998). Wiederum auf der Insel Samoa z.B. tritt die Psoriasis praktisch nicht auf. Auch unter schwarzen Amerikanern ist die Prävalenz mit bis zu 0,7% deutlich niedriger als im Durchschnitt (Kenney 1971). Als Gründe für diese unterschiedlichen Krankheitshäufigkeiten werden genetische, umweltbedingte, aber auch ernährungsbedingte Faktoren sowie Infektionskrankheiten angegeben.

### **1.3. Ätiologie und Pathogenese**

An der Entstehung der Entzündung, die für die Psoriasis verantwortlich ist, sind sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem auf verschiedene Weise beteiligt. Wichtig bei der Entstehung sind dendritische Zellen, die in der Epidermis und Dermis liegen und durch Gefahrensignale, wie z.B. pathogene Mikroorganismen, Interferon alpha ( $\text{IFN}\alpha$ ) oder Tumornekrosefaktor-alpha ( $\text{TNF-}\alpha$ ), stimuliert werden. Diese produzieren auf diesen Reiz hin Signalstoffe wie  $\text{TNF-}\alpha$  (Nickoloff et al. 1991) und IL-23 (Lee et al. 2004) und fördern die Entstehung von T-Zellen vor allem vom Th1-Typ (Uyemura et al. 1993). Die so stimulierten T-Zellen bilden nun auch Mediatoren, wobei eine Aktivierung von Endothelzellen und die Bildung von Chemotaxinen und antimikrobiellen Peptiden (AMPs) angeregt wird. AMPs sind ein wichtiger Teil der körpereigenen Immunabwehr. Sie wirken antibakteriell und schützen so den Körper vor allem an Grenzflächen wie der Haut oder Schleimhaut vor dem Eindringen pathogener Mikroorganismen. Bei der Psoriasis ist eine Überexpression fast aller bekannten AMPs nachzuweisen (Harder und Schröder 2005). Diese Überpräsenz des angeborenen Immunsystems kann eine Erklärung dafür sein, dass bei der Psoriasis im Gegensatz z.B. zur atopischen Dermatitis Hautinfektionen nur sehr selten vorkommen.

Eine weitere Folge der von den T-Zellen ausgeschütteten Mediatoren ist die vermehrte Proliferation (Hyperproliferation) der Keratinozyten. Normalerweise regeneriert sich die Haut innerhalb von 28 Tagen. Durch die immunologisch induzierte Entzündungsreaktion jedoch verkürzt sich dieses Zeitintervall auf nur noch wenige Tage. Folgen dieser Entwicklung sind eine Verdickung der Epidermis, v.a. des Stratum spinosum (Akanthose), da durch die schnelle Proliferation immer mehr Keratinozyten gebildet werden und die höher liegenden noch nicht abgestorben sind. Weiterhin kommt es zu einer verstärkten Verhornung (Hyperkeratose), welche klinisch als dicke Plaques imponiert. Auch lassen sich histopathologisch im Stratum corneum noch Kernreste nachweisen (Parakeratose) (Mrowietz und Prinz 2012). Diese Entwicklungen sind jedoch mit der angemessenen Therapie vollständig reversibel (Lowe et al. 2007). Auch finden sich in der psoriatisch veränderten Haut pathognomonische Mikroabszesse mit neutrophilen Granulozyten im subkornealen Raum, die auch als Munro-Mikroabszesse bezeichnet werden (Munro 1898).

### **1.4. Genetik und Umweltfaktoren**

Heute wird die Psoriasis als polygenetische multifaktorielle Erkrankung verstanden, wobei die genaue Pathogenese bis heute noch nicht vollständig geklärt ist. Es gibt keinen einheitlichen auslösenden Faktor, aber eine Vielzahl an Einflüssen, die in ihrer Kombination mehr oder



weniger stark die Manifestation der Erkrankung beeinflussen. Genetische Marker, die im besonderen Zusammenhang mit der Psoriasis stehen, werden als "psoriasis susceptibility genes" (kurz PSORS) bezeichnet. Bislang wurden 15 solcher Genorte identifiziert, wobei PSORS1 auf Chromosom 6p21 wohl die größte Bedeutung hat (Trembath et al. 1997). Dieser liegt in der Region des "major-histocompatibility complex" (MHC), welcher entscheidend in der Fremd-Selbsterkennung und Antigenpräsentation des Immunsystems ist. Das Hauptrisikoallel für die Psoriasis ist HLA-Cw6 (Mallon et al. 1997). Ist es ausgeprägt, so besteht ein 10-fach erhöhtes Risiko an Psoriasis zu erkranken. Auch erkrankten HLA-Cw6 positive Patienten eher früher, haben einen ausgedehnteren Hautbefall und eine insgesamt schwerere Erkrankung (Gudjónsson et al. 2002). Demnach zeigen HLA-Cw6 negative Patienten einen meist mildereren Krankheitsverlauf, wobei jedoch häufiger ein Nagelbefall durch die Psoriasis nachzuweisen ist (Gudjónsson et al. 2002). Aber auch weitere Genorte, welche z.B. für die Hautbarriere, das angeborene Immunsystem, spezifische Immunaktivierung oder zur Entwicklung bestimmter Zytokinmuster von T-Lymphozyten kodieren, sind mit der Psoriasis assoziiert (Mrowietz und Prinz 2012).

Bei der Psoriasis ist häufig über mehrere Generationen hinaus eine familiäre Häufung zu erkennen, wobei daraus aber kein striktes Erkrankungsmuster abzuleiten ist. Frauen und Männer sind gleichermaßen von der Psoriasis betroffen (Farber und Nall 1974). Die Erkrankungskonzordanz monozygoter Zwillinge liegt bei ca. 35-75 %, bei dizygoten Zwillingen bei 12-25 % (Duffy et al. 1993, Farber et al. 1974). Konkordante monozygote Zwillinge zeigen häufig eine starke Übereinstimmung im Alter bei Krankheitsbeginn, Schwere der Erkrankung und Krankheitsverlauf (Brandrup et al. 1982). Das Risiko der Vererbung ist je nach Nähe der Verwandtschaft unterschiedlich. Wenn ein Elternteil bereits erkrankt ist, so beträgt das Erkrankungsrisiko 14%, hingegen 42%, wenn beide Elternteile erkrankt sind. Ist ein Geschwister erkrankt, beträgt es 6%. Liegt keine familiäre Prädisposition vor, so liegt das Erkrankungsrisiko bei durchschnittlich 2% (Andressen und Henseler 1982). Diese Phänomene deuten auf eine genetische Prädisposition hin, wobei die Gene nicht alleiniger Auslöser der Psoriasis sind. Andere Einflüsse auf die klinische Manifestation der Psoriasis sind unter anderem Umwelteinflüsse (Jullien und Barker 2006). Diese werden auch als Triggerfaktoren bezeichnet und können als endogene (innere) oder exogene (äußere) Faktoren dafür sorgen, dass die Psoriasis erstmals auftritt, exazerbiert oder in ihrer Krankheitsaktivität erhalten bleibt (Ockenfels 2003). Beispiele hierfür sind unter anderem Infektionen (hier vor allem mit Streptokokken), physikalische Einflüsse (z.B. Verletzungen der Haut), Stress, Nikotin- und Alkoholkonsum (Naldi et al. 1992). Aber auch eine große

Anzahl an Medikamenten, wie z.B. Betablocker, Lithium, synthetische Antimalariamittel, nicht-steroidale Antirheumatika und Tetrazykline, können als ein solcher Trigger fungieren (Tsankov et al. 2000, Abel et al. 1986).

### **1.5. Erscheinungsformen und Klinik**

Die Psoriasis kann in ihrer Erscheinung stark variieren und ist aufgrund ihrer vielfältigen Ausprägungen eine häufige Differentialdiagnose anderer dermatologischer Erkrankungen.

Neben den Hauterscheinungen prägt sich auch bei ca. 20% der betroffenen Patienten eine Psoriasis-Arthritis aus (Reich et al. 2009a). Dies ist eine seronegative, meist Polyarthritits mit typischem Befall der distalen Interphalangealgelenke. Auch ist eine Nagelbeteiligung der Psoriasis mit psoriatischen Ölflecken (gelblichen Veränderungen des Nagels), Tüpfeln (Einkerbungen in den Nagel), Onychodystrophien, d.h. krümeliger Zerstörung des Nagels, bis hin zur Onycholyse (Ablösen des Nagels) möglich. Dies tritt besonders häufig im Zusammenhang mit der Psoriasis-Arthritis auf.

Zur klinischen Diagnostik einer Psoriasis vulgaris lassen sich einfache klinische Tests anwenden. Bei der mechanischen Entfernung von den Hautschuppen der Psoriasisplaques lassen sich nacheinander verschiedene Phänomene beobachten. Zuerst ähneln die abgeschilferten Hautschuppen Kerzenwachs, weshalb dieses Phänomen auch als "Kerzenwachsphänomen" bezeichnet wird. Durch weiteres Abschilfern wird eine letzte dünne Epithelschicht sichtbar, das so genannte letzte Häutchen (Phänomen des letzten Häutchens), denn die suprapapilläre Epidermis zeigt sich bei der Psoriasis verschmälert. Löst man diese auch noch ab, entstehen kleine, punktförmige Blutungen, die an blutigen Tau erinnern (Auspitz 1870). Dieses Phänomen wird als Auspitz-Phänomen bezeichnet. Grund für diese punktförmigen Blutungen sind die in der Dermis liegenden Kapillaren. Diese stellen sich durch die Stimulation der von den T-Zellen ausgeschütteten Mediatoren stark elongiert und im Durchmesser vergrößert dar, so dass sie besonders dicht unter der Hautoberfläche liegen. Typisch für die Psoriasis ist auch das Koebner-Phänomen, welches auch als isomorpher Reizeffekt bekannt ist. Es beschreibt die Ausprägung von psoriatischen Effloreszenzen nach Reizung, welche z.B. mechanischer, chemischer oder thermischer Ätiologie sein können (Köbner 1876).

## 1.6. Begleiterkrankungen

Die Psoriasis ist eine entzündliche Systemerkrankung, die sich deutlich sichtbar an der Haut ausprägt. Dennoch sollten auch die systemischen Auswirkungen auf den Organismus und die mögliche Komorbidität nicht außer Acht gelassen werden. Zu der möglichen Komorbidität gehört nicht nur die oben genannte Psoriasis-Arthritis, sondern auch eine Reihe an vor allem metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungsbildern.

Zum Schwerpunkt des metabolischen Krankheitsbildes im Rahmen der Psoriasis gehören vor allem der Diabetes mellitus Typ 2 und die Fettstoffwechselstörungen, die im Rahmen eines metabolischen Syndroms (definiert als erhöhter Nüchternblutzucker, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und stammbetonte Adipositas) auftreten oder auch einzeln vorliegen können. Fettleibigkeit und Diabetes mellitus treten bei Patienten mit Psoriasis signifikant häufiger auf als in der nicht erkrankten Kontrollgruppe (Henseler und Christophers 1995). So wurde bereits nachgewiesen, dass der Schweregrad der Psoriasis mit der Schwere der Insulinresistenz korreliert (Boehncke et al. 2007). Anders herum wurde auch gezeigt, dass Übergewicht und Gewichtszunahme sowie ein erhöhter Bauch- und Hüftumfang starke Risikofaktoren für die Entstehung einer Psoriasis darstellen (Setty et al. 2007, Naldi et al. 2005). Dieser Zusammenhang kann auch molekularbiologisch bestätigt werden. Die Adipozyten, d.h. die Fettzellen, wie auch sich im Fettgewebe befindende Entzündungszellen produzieren eine Vielzahl an endokrinologisch wirksamen Stoffen. Diese sind unter anderem Adipokine, zu denen z.B. auch Leptin oder Resistin zählen. Beide Stoffe spielen in der Pathogenese des Diabetes mellitus eine große Rolle. Des Weiteren werden auch TNF- $\alpha$  und IL-6 im Fettgewebe produziert. All diese Stoffe haben eine proinflammatorische Wirkung und begünstigen daher entzündliche Erkrankungen. Das Sekretionsmuster dieser Stoffe aus dem Fettgewebe ähnelt dem Sekretionsmuster der Adipokine und Zytokine bei der Psoriasis vulgaris (Gerdes et al. 2011). Somit ist auch in der Pathophysiologie ein Zusammenhang zwischen Adipositas und der Psoriasis zu finden. Klinisch ist dieser Zusammenhang besonders in der Therapie von Bedeutung. So ist die Wirkung einiger systemisch verabreichter Medikamente wie z.B. Ciclosporin bei Übergewicht vermindert (Gisondi et al. 2008). Andere Medikamente wie z.B. Infliximab zeigen hingegen keine verminderte Wirksamkeit bei Übergewicht (Puig 2011). Jedoch stehen vor allem TNF- $\alpha$ -Inhibitoren im Verdacht selbst einen Gewichtsanstieg zu verursachen (Tan et al. 2013). Wird allerdings zur systemischen Therapie bei Adipositas eine kalorienreduzierte Diät eingehalten und damit eine Gewichtsreduktion erreicht, so ist die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs (definiert als Reduktion des PASI  $\geq 75\%$ ) wesentlich höher als bei adipösen Patienten ohne Gewichtsverlust

(Roongpisuthipong et al. 2013, Gisondi et al. 2008). Die Gewichtsreduktion bei Übergewicht stellt sich damit als wichtiger Ansatzpunkt bei der Krankheitskontrolle dar.

Die kardiovaskuläre Komorbidität kann unterschiedlich in Erscheinung treten. Generell sind kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, Hyperlipidämie, ein erhöhtes CRP, Hypertonie, Insulinresistenz, Rauchen und Alkoholkonsum bei erkrankten Patienten häufiger zu evaluieren als bei nicht Erkrankten (Brenaut et al. 2013, Patel et al. 2011, Setty et al. 2007). Rauchen steigert das Risiko an Psoriasis zu erkranken in Abhängigkeit von der Menge des Konsums. Das Risiko sinkt mit den Jahren der Abstinenz wieder ab (Setty et al. 2007). Diese Risikofaktoren fördern auch die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Ausprägung einer Atherosklerose ist deutlich weiter fortgeschritten als bei gesunden Vergleichspersonen der gleichen Altersklasse (Shapiro et al. 2007). Hypertonie und Herzinsuffizienz sind fast doppelt so häufig bei Erkrankten festzustellen (Henseler und Christophers 1995). Es besteht auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Psoriasis und einer systolischen und diastolischen Hypertonie sowie einer linksventrikulären Dysfunktion (Biyik et al. 2006). Auch zeigen Patienten mit Psoriasis häufiger einen Trikuspidalklappenprolaps (Biyik et al. 2006). Das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden steigt mit dem Alter und der Schwere der Psoriasis (Gelfand et al. 2006). Das höchste relative Risiko aller Altersgruppen zeigt sich bei jungen Patienten mit schwerer Psoriasis, welches 3-fach gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe erhöht ist, da die Grundwahrscheinlichkeit mit höherem Alter wegen vermehrter Risikofaktoren ohnehin zunimmt (Ahlehoff et al. 2011, Gelfand et al. 2006). Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis haben zudem eine 63% höhere Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt verglichen mit Patienten ohne Psoriasis-Arthritis (Wu et al. 2012). Es deutet vieles darauf hin, dass die Psoriasis einen unabhängigen Risikofaktor für einen Myokardinfarkt darstellt (Gelfand et al. 2006). Die Komorbidität von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis resultiert in einer verkürzten Lebenserwartung von ca. 3-4 Jahren (Reich 2012). Um diesem Problem zu entgegnen, wurden verschiedene Therapien dahingehend überprüft, ob sie in der Lage sind die Inzidenz von Myokardinfarkten zu senken. So zeigten Patienten unter einer TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie 54% weniger Myokardinfarkte bei unter 60-jährigen und 68% weniger bei über 60-jährigen verglichen mit einer Kontrollgruppe, welche nur topisch behandelt wurde (Wu et al. 2012). Ein mit 65% Risikoreduktion ähnlich guter Effekt zeigte sich auch bei oraler und Phototherapie (Wu et al. 2012). Auch ein gleichzeitig bestehender Morbus Crohn kann durch eine TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie wie Infliximab in seiner Krankheitsaktivität abgeschwächt und dauerhaft zu Remission gebracht werden (Hanauer et al. 2002). Als wichtiger Punkt stellt sich

daher die Kontrolle der systemischen Entzündung heraus. Dabei sollten alle Begleiterkrankungen evaluiert und in die Behandlung mit einbezogen werden. Wichtig ist es auch eventuelle Kontraindikationen für spezielle Therapien zu erkennen und das Therapiekonzept entsprechend anzupassen (Mrowietz et al. 2006).

Als weitere wichtige Komorbidität ist die psychische zu nennen. Patienten leiden häufig stark unter ihren Hauterscheinungen, der Komorbidität und den damit verbundenen Einschränkungen. An Psoriasis Erkrankte leiden signifikant häufiger unter Depressionen, Angststörungen oder auch bipolaren Störungen (Golpour et al. 2012, Han et al. 2011). Dabei kann nicht nur die Psoriasis eine psychische Erkrankung auslösen, sondern auch umgekehrt kann Stress eine Psoriasis auslösen oder zur Exazerbation bringen (Gaston et al. 1987, Baughman und Sobel 1971). Die Stärke der Auswirkungen einer unbehandelten Psoriasis auf die Psyche lässt sich mit der von onkologischen und anderen chronisch erkrankten Patienten vergleichen (Bhutani et al. 2013, Rapp et al. 1999). Jedoch muss die Stärke der psychischen Beeinträchtigung nicht unbedingt mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren (Schmitt und Ford 2007). Da eine schwere psychische Beeinträchtigung den Therapieerfolg stark beeinflussen kann (Fortune et al. 2003), ist eine psychotherapeutische Behandlung oft ein wichtiger Behandlungsbaustein, um das Therapieziel zu erreichen.

## **1.7. Therapie**

Bis heute ist die Psoriasis als chronische, entzündliche Systemerkrankung nicht heilbar. Daher ist eine effiziente und langfristige Krankheitskontrolle das wichtigste Ziel einer Therapie. Die Auswahl einer geeigneten Therapie für einen Patienten mit einer Psoriasis vulgaris hängt von vielen verschiedenen Punkten ab.

Zunächst ist es wichtig die Krankheitsschwere zu beurteilen. Sie wird heute anhand eines Europäischen Konsensus definiert, bei dem die Instrumente PASI (Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area) und DLQI (Dermatology Life Quality Index) verwendet werden. Dabei wurde entschieden im Gegensatz zu älteren Definitionen wie der "Zehnerregel" (Finlay 2005) nur noch zwei Schweregradkategorien zu unterscheiden. Die leichte Psoriasis ist definiert als  $BSA \leq 10$  und  $PASI \leq 10$  und  $DLQI \leq 10$ , die mittelschwere bis schwere Psoriasis als  $(BSA > 10$  oder  $PASI > 10)$  und  $DLQI > 10$  (Mrowietz et al. 2011).

Treten besonders schwerwiegende Erscheinungen auf, wie z.B. eine ausgeprägte Beteiligung von mindestens zwei Fingernägeln oder starke Hautveränderungen in sichtbaren Bereichen (Gesicht, Handrücken) oder im Anogenitalbereich, kann der Schweregrad auch bei leichter Ausprägung nach der oben genannten Definition in einen höheren Schweregrad eingestuft und

dementsprechend behandelt werden (Mrowietz et al. 2011). Dieses Hochstufen kann auch bei einer per definitionem leichten Psoriasis ( $PASI \leq 10$ ,  $BSA \leq 10$ ) erfolgen, wobei jedoch der  $DLQI > 10$  ist, wenn die Lokaltherapie die Hautveränderungen nicht genügend therapiert, da die Lebensqualität stark von der Erkrankung beeinflusst wird.

Liegt hingegen per definitionem eine mittelschwere bis schwere Erkrankung vor, jedoch der  $DLQI \leq 10$ , dann kann dies als milde Form gewertet und dementsprechend behandelt werden (Mrowietz et al. 2011).

Es wird empfohlen, die Art der Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrades durchzuführen. Die leichte Form wird meist mit topischer, d.h. lokaler Therapie behandelt. Dies sind z.B. auf die Haut aufgetragene Cremes und Lotionen, welche Wirkstoffe wie Kortikoide oder auch Vitamin-D<sub>3</sub>-Analoga enthalten können. Bleibt der erwünschte Therapieerfolg aus, so kann sie durch eine Phototherapie ergänzt werden. Die mittelschwere bis schwere Form sollte dagegen eine systemische Therapie erhalten. Möglichkeiten hierfür können oral eingenommene oder subkutan sowie intravenös injizierte Medikamente, eine Phototherapie oder Kombinationstherapien sein (Mrowietz et al. 2011). Als systemisch verabreichte Medikamente steht eine Vielzahl an Wirkstoffen zur Verfügung. Unterschieden werden hierbei die Erstlinienmedikamente Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat sowie die Biologika als Zweitlinienwirkstoffe.

- Acitretin (Neotigason®)

Dieser Wirkstoff gehört zur Gruppe der Retinoide, welche in Aufbau und Wirkung Vitamin A ähneln. Es wird vor allem in Kombination mit UV-Bestrahlung oder Biologika-Therapie eingesetzt. Die Einnahme erfolgt in Kapselform. Da Acitretin teratogen ist, muss in der Zeit der Einnahme und bis 2 Jahre nach Therapieende eine Kontrazeption erfolgen. Als Nebenwirkungen können sich ein reversibler Haarausfall, eine Cheilitis sicca sowie Blutfettveränderungen zeigen (Mrowietz und Prinz 2012).

- Fumarsäureester (Fumaderm®)

Es handelt sich um ein Kombinationspräparat, welches Dimethylfumarat als Hauptwirkstoff enthält. Es hemmt die T-Zell-Aktivität und induziert in ihnen Apoptose (Treumer et al. 2003). Auch hemmt Dimethylfumarat die Differenzierung von dendritischen Zellen (K. Zhu und Mrowietz 2001), welche in der Pathogenese der Psoriasis eine große Rolle spielen.

Es wird als Tablettenform verabreicht. Die Dosierung wird langsam auf bis zu 6 Tabletten pro Tag gesteigert. Bei Remission der Hautläsionen sollte die Erhaltungstherapie auf die geringste notwendige Erhaltungsdosis reduziert werden. Die Therapie kann über Jahre fortgeführt werden. Als Nebenwirkungen treten vor allem gastrointestinale Beschwerden (z.B. Übelkeit und Diarrhoe), plötzliches Hitzeempfinden und Gesichtsröte (sogenannter Flush) sowie eine Lymphopenie auf (Nast et al. 2012). Daher muss die Therapie durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen eng überwacht werden. Als Kontraindikationen gelten schwere gastrointestinale Erkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen sowie Schwangerschaft und ein Lebensalter unter 18 Jahren.

- Methotrexat (z.B. Metex®)

Der Wirkstoff Methotrexat (MTX) hemmt das Enzym Dihydrofolsäurereductase, welches essentiell für die Synthese von DNA und RNA ist. Somit wird der Zellzyklus unterbrochen und damit die Zellproliferation gehemmt (Lüllmann et al. 2006).

Methotrexat kann sowohl oral in Tablettenform als auch als s.c, i.v. oder i.m. Injektion verabreicht werden. Bevorzugt wird die Gabe als subkutane Injektion einmal wöchentlich mit einer Dosis zwischen 5 und 22,5 mg. Am folgenden Tag nach Injektion wird die Gabe von 5 mg Folsäure zur Verminderung von Nebenwirkungen empfohlen. Methotrexat wird v.a. im Rahmen der Behandlung der Psoriasis-Arthritis als Mono- oder Zusatztherapie eingesetzt. Methotrexat ist nephro- und hepatotoxisch und zeigt als Nebenwirkungen u.a. Übelkeit, Kopfschmerz, Mukositis, Knochenmarksaplasie sowie Pneumonitis (Nast et al. 2012). Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Als Kontraindikationen sind u.a. Kinderwunsch und Schwangerschaft sowie Lebererkrankungen zu nennen.

- Ciclosporin (z.B. Immunosporin®)

Ciclosporin ist ein so genannter Calcineurininhibitor, der in Lymphozyten vom T-Helfer-Zelltyp wirkt. Durch die Hemmung des Calcineurins verhindert es das Ablesen bestimmter Gene wie z.B. von IL-2 und TNF- $\alpha$ , welche auch bei der Psoriasis wichtige Entzündungsmediatoren darstellen (Kuga et al. 2008).

Die Einnahme erfolgt als Kapsel oder als Trinklösung, wobei die Dosierung vom Körpergewicht abhängt. Ciclosporin wird vor allem zur Immunsuppression nach Organtransplantation eingesetzt, zeigt aber auch in der Therapie der Psoriasis gute Ergebnisse. Meist wird es nur als Kurzzeittherapie eingesetzt, um einen schweren Hautbefall zügig zu behandeln. Anschließend wird die Therapie meist auf eine topische oder andere systemische Therapie umgestellt. Als Nebenwirkungen zeigen sich u.a. Nieren- und Leberschäden, Hypertonie, Gingivitis und Infektanfälligkeit. Zu den Kontraindikationen zählen ein unkontrollierter Hypertonus, Nierenfunktionsstörungen, aber auch eine gleichzeitige oder früher durchgeführte PUVA-Therapie (Nast et al. 2012).

- Adalimumab (Humira®)

Der Wirkstoff Adalimumab gehört zur Gruppe der so genannten Biologika. Die Wirkstoffe dieser Medikamentengruppe sind gentechnisch hergestellte Proteine. Sie eignen sich besonders zur Behandlung schwerer Erkrankungen und werden immer parenteral verabreicht. Adalimumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper und TNF- $\alpha$ -Antagonist (Mrowietz und Prinz 2012). Es bindet TNF- $\alpha$  und blockiert dadurch die Entzündungskaskade.

Das Medikament wird alle 2 Wochen subkutan injiziert. Vor Behandlungsbeginn müssen bei allen Biologika Infektionskrankheiten ausgeschlossen werden. Dies erfolgt meist per Röntgenbild der Lunge und Testung auf eine Mykobakterieninfektion (Mrowietz und Prinz 2012). Als Nebenwirkungen einer Biologika-Therapie können eine lokale Reizung der Einstichstelle, neurologische Ausfälle, aber vor allem Infektionen auftreten (Nast et al. 2012).

- Etanercept (Enbrel®)

Etanercept gehört wie auch Adalimumab zu den Biologika und TNF- $\alpha$ -Antagonisten, ist aber kein therapeutischer Antikörper sondern ein Fusionsprotein, das wie ein Rezeptor für TNF- $\alpha$  wirkt (Mrowietz und Prinz 2012). Es eignet sich besonders zur Behandlung bei einer zusätzlich bestehenden Psoriasis-Arthritis und ist auch zur Behandlung von Kindern



zugelassen. Etanercept wird nach einem flexiblen Dosierungsschema 1-2 Mal wöchentlich subkutan gespritzt.

- Infiximab (Remicade®)

Es handelt sich bei Infiximab auch um einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten und chimärisierten monoklonalen Antikörper, der zur Gruppe der Biologika gehört. Infiximab wird im Gegensatz zu den oben genannten Biologika intravenös per Infusion verabreicht (Mrowietz und Prinz 2012). Zwischen den Infusionen beträgt der Zeitabstand ca. 8 Wochen. Als Nebenwirkung ist vor allem auf eine z.T. allergische Kreislaufreaktion bei der Infusion zu achten (Nast et al. 2012). Daher sollten die Kreislaufparameter stets während und kurz nach der Infusion überwacht werden.

- Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab gehört zur Gruppe der p40-Antikörper. Es neutralisiert die Zytokine IL-12 und IL-23 und hemmt damit die Aktivierung von Th1- und Th17-T-Zellen (Mrowietz und Prinz 2012).

Ustekinumab wird wie alle Biologika vor allem eingesetzt, wenn eine Therapie mit Fumarsäureestern, Methotrexat oder Phototherapie nicht angewendet werden kann oder in ihrer Wirksamkeit versagt hat. Auch hier muss eine Infektionskrankheit vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden. Ustekinumab wird im Abstand von 12 Wochen subkutan gespritzt (Nast et al. 2012). Als Nebenwirkungen können z.B. Diarrhoe, Depressionen oder auch Kopf- und Gliederschmerzen auftreten.

Eine zusätzlich bestehende Komorbidität kann eine mögliche Kontraindikation für bestimmte Wirkstoffe darstellen. Wurde bereits eine systemische Therapie angewendet, so kann diese bei unzureichendem Therapieergebnis in der Dosierung erhöht, durch ein weiteres Medikament ergänzt oder durch ein anderes ersetzt werden. Die Therapieziele und Indikationen für einen Therapiewechsel bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis wurden 2010 in einem Europäischen Konsensus definiert. Grundlage für die Beurteilung der Therapiewirkung ist der Hautbefund am Ende der Induktionsphase. Diese endet 16 Wochen nach Therapiebeginn. In Ausnahmefällen, zum Beispiel, wenn ein Wirkstoff für seinen langsamen Wirkeintritt bekannt ist, kann die Induktionsphase auf bis zu 24 Wochen ausgedehnt werden (Mrowietz et al.

2011). Ziel einer jeden Therapie ist die komplette Symptombefreiheit. Als Therapieerfolg gilt die Reduktion des PASI um  $\geq 75\%$  am Ende der Induktionsphase im Vergleich zum Ausgangsbefund bei Therapiebeginn. Tritt dies ein, wird empfohlen die Therapie weiter fortzuführen.

Als Therapieversagen wird die Reduktion des PASI um  $< 50\%$  am Ende der Induktionsphase verglichen mit dem Ausgangsbefund definiert. In diesem Fall wird empfohlen die Therapie anzupassen.

Hat sich der PASI am Ende der Induktionsphase im Vergleich zum Ausgangsbefund nun um  $\geq 50\%$ , aber um  $< 75\%$  gebessert, so soll der DLQI als Entscheidungshilfe zum weiteren Verfahren dienen. Ist der DLQI  $> 5$ , so wird angeraten die Therapie anzupassen oder zu ändern. Ist der DLQI jedoch  $\leq 5$ , so wird empfohlen die Therapie weiter fortzuführen.

Auch während der Erhaltungsphase, welche sich an die Induktionsphase anschließt, soll der Therapieerfolg fortlaufend anhand des PASI und DLQI überprüft werden. Auch hier wird geraten, wenn der PASI  $\geq 75\%$  Reduktion zum Ausgangsbefund bei Therapiebeginn aufweist, die Therapie weiterhin fortzuführen. Erreicht er jedoch keine  $\geq 50\%$  Besserung, so wird eine Anpassung der Therapie vorgeschlagen.

Weist der PASI eine Reduktion von  $\geq 50\%$ , aber  $< 75\%$  während der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangsbefund bei Therapiebeginn auf, so wird auch hier der DLQI zur Entscheidungsfindung genutzt. Liegt der DLQI bei  $> 5$ , so wird eine Therapieanpassung empfohlen. Zeigt er jedoch Werte  $\leq 5$ , so kann die Therapie weiter fortgeführt werden.

In einer großen multinationalen Patientenbefragung gaben 72% der Patienten an, mit ihrer Therapie oder dem Therapieerfolg kaum oder mäßig zufrieden zu sein (Dubertret et al. 2006). 78% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis schilderten, dass die Therapie nicht suffizient genug helfe und die Krankheit nicht erträglicher mache (Krueger et al. 2001). Auch wurden in einer Studie bei 54 deutschen Dermatologen nur 31% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis mit einer systemischen Therapie behandelt (Nast et al. 2008). Durch dieses restriktive Ordnungsverhalten ergibt sich eine Unterversorgung der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Behandelnde Ärzte sind dazu angehalten, die Therapie stets zu überprüfen und die Indikation zu beurteilen.

Die Leitlinie soll die Unsicherheit von behandelnden Ärzten im Umgang mit der systemischen Therapie vermindern und so eine bessere Versorgung der Patienten bewirken.

## **1.8. Ziel und Fragestellung**

Die 2010 konsentierende Europäische Empfehlung zur Definition von Therapieerfolg und -versagen und Indikation zum Therapiewechsel wurde aus den Erfahrungen langjährig tätiger Dermatologen entwickelt. Eine Überprüfung, inwieweit die Leitlinie in der praktischen Anwendung umgesetzt wurde, wurde bislang noch nicht durchgeführt. Ein systematischer Vergleich verschiedener systemischer Therapien in Bezug auf Therapieerfolg kann die Auswahl einer adäquaten Therapie unterstützen und verbessern.

Das Ziel der folgenden Untersuchung war es, die Anwendung des Algorithmus zur Indikation und Durchführung von Therapiewechseln, welcher durch den Europäischen Konsensus 2010 beschlossen wurde, zu überprüfen. Weiterhin sollten die einzelnen Medikamente in ihrer Wirksamkeit und Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg, auch abhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Nikotinabusus oder BMI, analysiert und verglichen werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Planung der Erhebung und statistische Vorgaben**

Die Studie sollte Aufschluss darüber geben, ob die Kriterien des Europäischen Therapiezielekonsensus zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Psoriasis von 2010 in der Praxis Anwendung fanden. Besondere Beachtung fand hierbei der Zeitpunkt von Therapiewechseln und deren Indikationen. Zudem sollte der Therapieerfolg der einzelnen Medikamente erhoben und verglichen und eventuell eine Abhängigkeit des Erfolgs oder Misserfolgs von verschiedenen Faktoren herausgearbeitet werden.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde gemeinsam mit dem Statistiker eine Auswahl an zu erhebenden Parametern erarbeitet, die sowohl für die Überprüfung der Therapieziele als auch für die Überprüfung des Erfolgs der einzelnen Medikamente von Bedeutung sind. Die Auswahl wurde dadurch eingeschränkt, dass die Daten regulär im Rahmen eines Patientenbesuchs in der Psoriasis-Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik erhoben werden mussten, da die Datenerhebung im Rahmen einer retrospektiven Studie erfolgte. So wurde eine vorläufige Erhebungsmatrix erstellt und diese anhand einer zufälligen Auswahl an Patientenakten überprüft. Da einige Parameter nur teilweise oder unzureichend dokumentiert wurden, wurde die Erhebungsmatrix entsprechend angepasst und verbessert.

### **2.2. Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte als retrospektive Studie aus den Patientenakten des separat geführten Psoriasis-Registers der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel, der Christian-Albrechts-Universität. Es wurden insgesamt 1014 Patienten geprüft und davon 199 Patienten selektiert, die zwischen den Jahren 2006 und 2012 in der Klinik in Behandlung waren. Die Datenerhebung erfolgte per händischer Durchsicht der Patientenakten und der eingegebenen Daten im Krankenhausinformationssystem ORBIS. Fehlten Angaben, so wurden die Patientendaten trotzdem soweit möglich in die Datenerhebung aufgenommen und an entsprechenden Stellen Lücken gelassen. Waren wichtige Angaben, wie z.B. ein Ausgangs-PASI oder Zeitpunkt des Therapiebeginns, nicht dokumentiert, so wurde der Patient nicht in die Studie aufgenommen. Nicht eindeutige Angaben zu Patienten wurden mit dem Leiter des Psoriasis-Zentrums, Professor Mrowietz, besprochen. Konnte keine Klarheit hergestellt werden, wurden die Patientenakten nicht ausgewertet. Die gesammelten Daten wurden in

einer Excel-Tabelle zusammengefasst, die wie oben genannt mit dem Statistiker vorab erstellt wurde.

Es wurden die Daten von maximal 14 aufeinanderfolgenden Behandlungsterminen dokumentiert. Generell wurden nur Patienten mit einbezogen, die eine systemische Therapie zur Behandlung einer Psoriasis vulgaris erhielten. Diese wurden meist ambulant betreut. Ausgeschlossen wurden die Patienten, die an einer anderen Form der Psoriasis (z.B. Psoriasis guttata) oder Pustulosis palmoplantaris erkrankt waren. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die vornehmlich wegen Gelenksbeschwerden eine systemische Medikation erhielten, wobei die Hautveränderungen nur einen sehr geringen Ausgangsbefund aufwiesen und damit keine Indikation für eine systemische Therapie vorlag.

## **2.3. Dokumentation**

### **2.3.1. Patienten-bezogene Daten**

Es wurde sowohl das Alter der Patienten bei Therapiebeginn und der Therapiebeginn als auch Geschlecht und Körpergröße dokumentiert. Zudem wurde der Raucherstatus erhoben. Patienten, die erst seit weniger als 6 Monaten Nikotinkarenz angegeben hatten, wurden als "Raucher" gewertet. Eine Unterscheidung in der Menge des Nikotinkonsums gab es nicht. Weiterhin wurde Gewicht, sowie Bauch- und der Hüftumfang dokumentiert.

### **2.3.2. Psoriasis-bezogene Daten**

- Psoriasis-Arthritis

Es wurde eine Gelenkbeteiligung im Rahmen einer Psoriasis-Arthritis erfasst. Hierbei war vor allem wichtig, dass eine dokumentierte Diagnose "Psoriasis-Arthritis" gestellt wurde. Von Patienten geäußerte Gelenksbeschwerden wurden ohne die eindeutige Diagnose als fehlende Gelenkbeteiligung gewertet. Eine andere Art der Gelenksbeschwerden wie zum Beispiel eine rheumatoide Arthritis oder Morbus Bechterew wurden auch als fehlende Gelenkbeteiligung im Rahmen der Psoriasis vulgaris notiert.

- PASI

Der PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ist ein Instrument zur Messung des Schweregrads der Psoriasis (Fredriksson und Pettersson 1978). Er kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen, wobei er bei einer sehr geringen Fläche und geringer Symptomausprägung ungenauer wird. Es werden 4 verschiedene Körperregionen

unterschieden (Kopf, Rumpf, Arme, Beine). Der PASI bewertet die Rötung (Erythem), die Erhabenheit (Infiltration) und Schuppung (Desquamation) der Psoriasisläsionen (Abb. 1). Jeder dieser Parameter kann mit zwischen 0 (= nicht vorhanden) und 4 (= sehr stark) Punkten bewertet werden. Zusätzlich wird die betroffene Fläche bestimmt, welche mit Werten zwischen 0 und 6 Punkten bewertet wird, und als Multiplikator dient. Je größer der Wert, desto schwerer ist der Hautbefall.

Damit dient er der objektiven Beurteilung der Hautveränderungen und des Krankheitsverlaufs und bietet die Möglichkeit, Vergleiche zwischen Patienten, Verläufen und Therapien zu ziehen. Er ist weltweit das meistgenutzte Instrument zur Beurteilung der Schwere der Hautveränderungen bei Psoriasis (Mattei et al. 2014).

- DLQI

Der DLQI (Dermatology Life Quality Index) ist ein häufig genutzter Index, der es ermöglicht, den Einfluss der Psoriasis und der Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von an Psoriasis erkrankten Patienten einzuschätzen (Finlay und Khan 1994). Er umfasst 10 allgemeinverständliche Fragen bezüglich Hautsymptomen (z.B. Jucken, Schmerzen), Selbstwertgefühl, Alltagsaktivitäten, beruflicher Tätigkeit, Freizeit sowie Sozial- und Sexualleben. Der Fragebogen wird selbstständig vom Patienten ausgefüllt. Die Antworten werden mit zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 3 (maximale Beeinträchtigung) Punkten bewertet, sodass sich eine Gesamtpunktzahl von zwischen 0 und 30 Punkten ergibt. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto größer ist die Einschränkung der Lebensqualität. Da der DLQI die aktuelle subjektive Lebensqualität einschätzt, wird dieser Parameter auch bei der Einteilung der Erkrankung in Schweregrade genutzt. Zudem erleichtert er das Einschätzen der Therapiezufriedenheit. Steigt er zum Beispiel im Therapieverlauf an, so kann er gemeinsam mit dem PASI und der BSA (Body Surface Area) die Entscheidung fördern einen Therapiewechsel einzuleiten. Zudem macht er interindividuelle Unterschiede in der persönlichen Belastung durch die Psoriasis sichtbar, welche nicht unbedingt vom Ausmaß des Hautbefundes abhängen (Schmitt und Ford 2007). So kann die Therapie individuell besser an den Patienten angepasst werden.

- **BSA**

Die BSA (Body Surface Area) ist ein Maß für die von der Psoriasis betroffene Körperoberfläche. Dabei wird die Handfläche des Patienten als ca. 1% seiner Körperoberfläche angesehen (Jose et al. 2004). Bei Männern entspricht die ausgestreckte Hand mitsamt der Finger ca. 0,8 % und bei Frauen ca. 0,7 % der Körperoberfläche (Long et al. 1992). Dabei ist es wichtig, dass die Handinnenfläche mitsamt der Finger eine bessere Näherung an die 1% darstellt als die Handfläche ohne die Finger (Thomas und Finlay 2007). Die BSA dient als Ergänzung für den PASI, der auch die betroffene Fläche beinhaltet. Sie wird aber nicht nur in der Dermatologie zur Beurteilung der Ausbreitung von Hautläsionen genutzt, sondern auch z.B. zum Einschätzen der Ausdehnung von Verbrennungen oder zur Medikamentendosierung.

### **2.3.3. Weitere erhobene Daten**

Neben den oben genannten Daten wurden zusätzliche Informationen dokumentiert. Dazu gehörten systemische Vortherapien oder Gründe für einen Therapieabbruch bzw. Wechsel. Auch Kontraindikationen, die für die Auswahl eines Medikaments entscheidend waren, z.B. eine Hypertonie oder Leberschäden, wurden, soweit angegeben, dokumentiert. Wurde die Therapie nicht wegen des fehlenden Erfolgs eines Medikaments sondern wegen Nebenwirkungen abgebrochen, so wurde auch dies möglichst in der Tabelle notiert.



Datum: \_\_\_\_\_

PASI:

Wert	0	1	2	3	4	5	6
Erythem, Infiltration, Desquamation	kein	gering	mittel	stark	sehr stark		
betroffene Fläche	0	1 – 9	10 – 29	30 – 49	50 – 69	70 – 89	90 – 100
	Kopf	Rumpf	Arme	Beine	PASI		
Erythem							
Infiltration							
Desquamation							
Summe							
x Fläche							
Ergebnis							
	x 0,1 =	x 0,3 =	x 0,2 =	x 0,4 =			
Gesamtergebnis		+		+			=

Juckreiz: \_\_\_ 0=keine 1=gering 2=mittel 3=stark 4=sehr stark

BSA: \_\_\_ in % der Gesamtkörperoberfläche

PGA: \_\_\_ 0=freie 1=minimal 2=mild 3=moderat 4=stark 5=sehr stark

Datum/Arztunterschrift: \_\_\_\_\_

Nagelbeteiligung: \_\_\_Ja/ \_\_\_Nein

Gelenkbeteiligung: \_\_\_Ja / \_\_\_Nein

Wenn Ja: Ausprägung:  0=keine 1=gering 2=mittel 3=stark 4=sehr stark

Gewicht in kg: \_\_\_\_\_ Größe in m: \_\_\_\_\_

Bauchumfang in cm: \_\_\_\_\_ Hüftumfang in cm: \_\_\_\_\_ WHR: \_\_\_\_\_

Abbildung 1: Beispiel des PASI-Erhebungsbogens des Psoriasis-Zentrums

## 2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms R 2.12 (R Core Team 2013. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>).



Vor Therapiebeginn wurde das Patientenkollektiv mit Hilfe der deskriptiven Statistik charakterisiert. Quantitative Variablen wurden durch Mittelwert, Standardabweichung und Median beschrieben. Zudem wurde der t-Test zum Vergleich der Mittelwerte normalverteilter Daten genutzt.

Qualitative Variablen wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Zur Übersicht wurden sie teils in Tabellen oder Graphiken dargestellt. Um den Therapieerfolg zwischen den unterschiedlichen Medikamenten zu vergleichen wurden zwei Kriterien definiert: als starkes Kriterium galt eine Reduktion des PASI um  $\geq 75\%$  im Vergleich zum Ausgangsbefund ( $\Delta\text{PASI} \geq 75\%$ ), als schwaches Kriterium galt eine Reduktion des PASI um  $\geq 50\%$  jedoch  $< 75\%$  im Vergleich zum Ausgangsbefund und ein DLQI  $\leq 5$  ( $\Delta\text{PASI} \geq 50\%$   $< 75\%$ , DLQI  $\leq 5$ ). Die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie wurde nach 16 bzw. 24 Wochen als relative Häufigkeit erfasst.

Zur Analyse von Prävalenzdiskrepanzen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test genutzt um diese auf Signifikanz zu überprüfen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Werte von  $p \leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant beurteilt. Zudem wurde bei signifikanten Werten das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Zur Testung auf einen signifikanten Zusammenhang von Therapiewechsel und Therapieversagen wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurde berechnet, ob Therapien im Vergleich zur Referenztherapie (hier Fumarsäureester und Methotrexat) hinsichtlich des Therapieerfolgs signifikant überlegen waren. Dabei fanden bekannte Confounder (= Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, BMI, Waist-to-Hip-Ratio) Berücksichtigung. Die Überlegenheit einer Therapie im Vergleich zur Referenztherapie wurde durch die Odds Ratio geschätzt und dazu ein 95%- Konfidenzintervall angegeben.

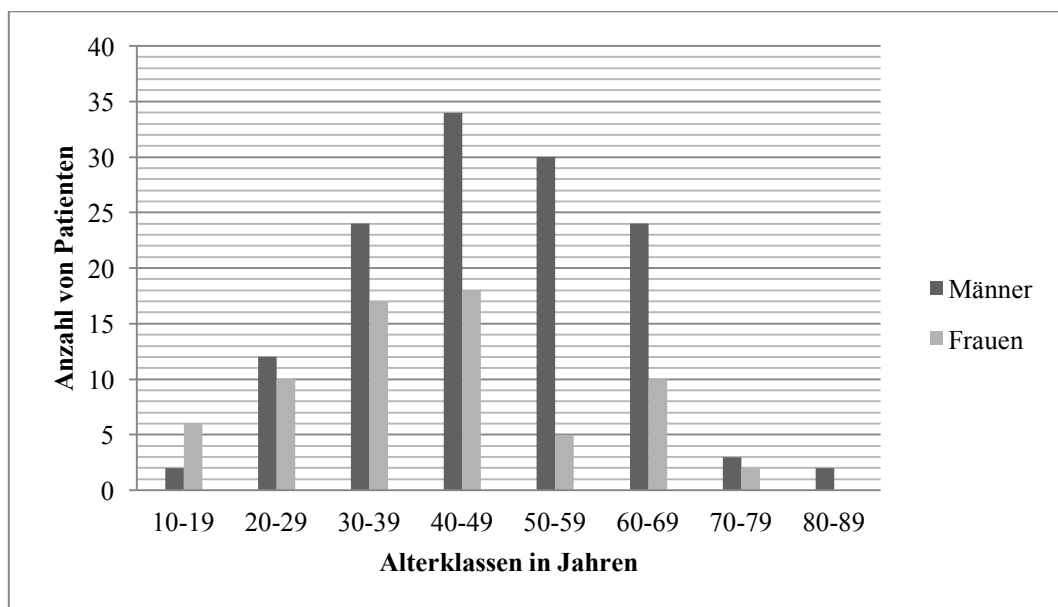
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

Die in die Untersuchung einbezogenen 199 Patienten wurden zwischen den Jahren 2006 und 2012 an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel der Christian-Albrechts-Universität ambulant behandelt.

##### 3.1.1. Alter und Geschlecht

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 65,8% (n=131) männlichen und 34,2% (n=68) weiblichen Patienten. Damit enthielt die Patientengruppe signifikant mehr männliche Patienten als weibliche ( $p < 0,0001$ , Chi<sup>2</sup>-Test, 95%-KI: [0,590; 0,727]). Das mittlere Alter betrug 45 Jahre (Median 46 Jahre), wobei der jüngste Patient 17 Jahre und der älteste 80 Jahre alt war (Abb. 2). Die Männer waren mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren (Median: 48 Jahre, SD: 13,7) signifikant älter ( $p < 0,001$ ) als die Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 41 Jahren (Median: 40 Jahre, SD: 15,4).



**Abbildung 2:** Altersverteilung getrennt nach Männern und Frauen

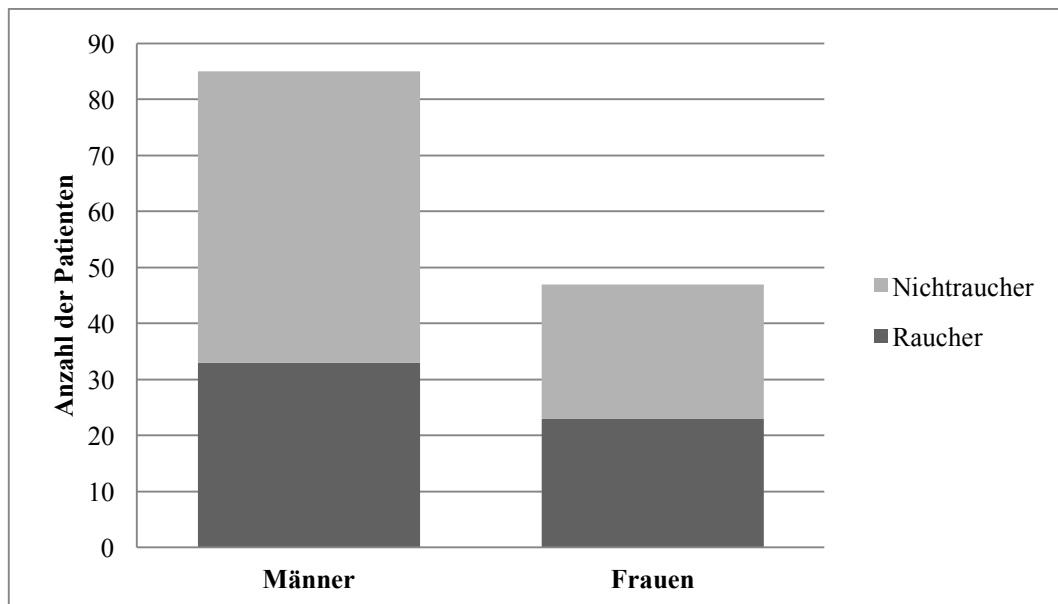
### 3.1.2. Nikotinkonsum

Bei 132 der 199 Patienten wurde das aktuelle Rauchverhalten angegeben. Zu den Nichtrauchern wurden auch ehemalige Raucher gezählt, welche seit mindestens 6 Monaten abstinent waren. War dies nicht der Fall, so wurden sie als Raucher gekennzeichnet.

**Tabelle 1:** Nikotinkonsum der Psoriasispatienten. Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit dem prozentualen Anteil in Klammern.

	Raucher	Nichtraucher	gesamt
Männer	33 (38,8%)	52 (61,2%)	85
Frauen	23 (48,9%)	24 (51,1%)	47
gesamt	56 (42,4%)	76 (57,6%)	132

Von den 132 evaluierbaren Patienten waren insgesamt 42,4 % Raucher (n=56) und 57,6% Nichtraucher (n=76) (Tab. 1). Von insgesamt 85 Männern gaben 38,8% (n=33) an aktuell zu rauchen und 61,2% (n=52) waren Nichtraucher (Abb. 3). Von den insgesamt 47 Frauen waren 48,9% Raucher (n=23) und 51,1% Nichtraucher (n=24). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Rauchverhalten von männlichen und weiblichen Patienten ( $p > 0,1$ , Chi<sup>2</sup>-Test, OR=0,66).



**Abbildung 3:** Rauchverhalten im Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten

### 3.1.3. BMI

Der Body-Mass-Index beschreibt das Verhältnis der Körpergröße zum Gewicht (BMI=Körpergewicht: (Körpergröße in m<sup>2</sup>) und wird in der Einheit kg/m<sup>2</sup> angegeben. Er dient zur Einteilung von Unter- (<18,5 kg/m<sup>2</sup>), Normal- (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) und Übergewicht (≥25 kg/m<sup>2</sup>). Der BMI konnte bei 112 Patienten durch vollständige Angaben errechnet werden. Er betrug im Mittel 28,6 kg/m<sup>2</sup> (SD:6,1) (Tab. 2).

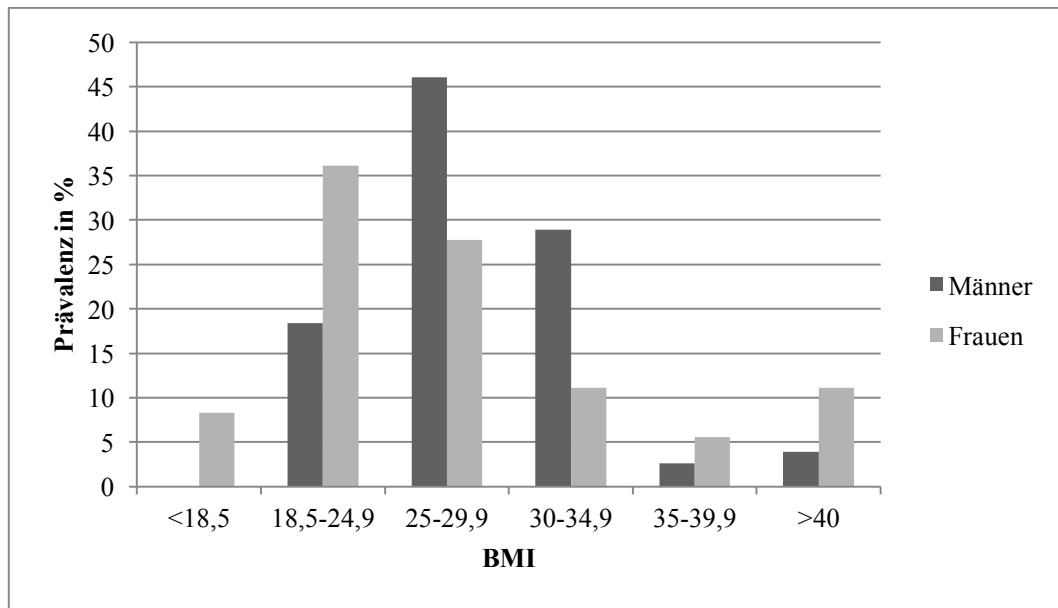
**Tabelle 2:** Gewichtsverteilung und mittlerer BMI

		<b>Männer</b> (n=76)	<b>Frauen</b> (n=36)	<b>Gesamt</b> (n=112)	p-Wert
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	Mittelwert (SD)	29,2 (5,0)	27,4 (7,8)	28,6 (6,1)	>0,1 <sup>1</sup>
	Spannweite BMI	19,2-48,9	16,5-46,6	16,5-48,9	
<b>Einteilung [n] (%)</b>	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>				
Untergewicht	<18,5	0 (0%)	3 (8,3%)	3 (2,7%)	
Normalgewicht	18,5-24,9	14 (18,4%)	13 (36,1%)	27 (24,1%)	
Präadipositas	25-29,9	35 (46,1%)	10 (27,8%)	45 (40,2%)	<0,005 <sup>2</sup>
Adipositas Grad I	30-34,9	22 (28,9%)	4 (11,1%)	26 (23,2%)	
Adipositas Grad II	35-39,9	2 (2,6%)	2 (5,6%)	4 (3,6%)	
Adipositas Grad III	≥40	3 (3,9%)	4 (11,1%)	7 (6,3%)	>0,1 <sup>3</sup>

n= Anzahl, BMI= Body-Mass-Index, SD= Standardabweichung, <sup>1</sup>=t-Test, <sup>2,3</sup>=Chi<sup>2</sup>-Test

Mit einem Anteil von 40,2% der Patienten war die Präadipositas (BMI 25-29,9) die am häufigsten vertretene Gewichtsklasse. Bei den Männern waren sogar 46,1% dort einzuordnen. Dreiviertel der Männer (75%) waren den Gruppen Präadipositas oder Adipositas Grad I zuzuordnen. Bei den Frauen war der Anteil an Normalgewichtigen mit 36,1% der größte. 81,6% der Männer waren als übergewichtig (BMI ≥25) zu bezeichnen, dieser Anteil lag bei den Frauen bei nur 55,6%. Damit waren signifikant mehr Männer übergewichtig als Frauen (p<0,005).

Das Auftreten einer extremen Adipositas (BMI ≥40) war mit 11,1% (n=4) bei den weiblichen Patientinnen deutlich häufiger als bei den männlichen mit 3,9% (n=3). Jedoch zeigte sich dieser Unterschied als nicht signifikant (p>0,1).



**Abbildung 4:** Anteile an Gewichtskategorien des Body-Mass-Index der Geschlechter

Die Spannweite der BMI-Werte war bei beiden Geschlechtern ähnlich. Bei den Männern gab es jedoch keinen Patienten mit Untergewicht (BMI <18,5) (Abb. 4). 93,4% der männlichen Patienten waren den Gruppen Normalgewicht bis Adipositas Grad I zuzuordnen. Bei den Frauen waren dies nur 75%.

Auffällig war, dass die BMI-Verteilung der weiblichen Patientinnen sich flacher darstellte und auch die extremen BMI-Werte (Untergewicht und Adipositas Grad III) mit insgesamt einem Anteil von 19,4% stark vertreten waren.

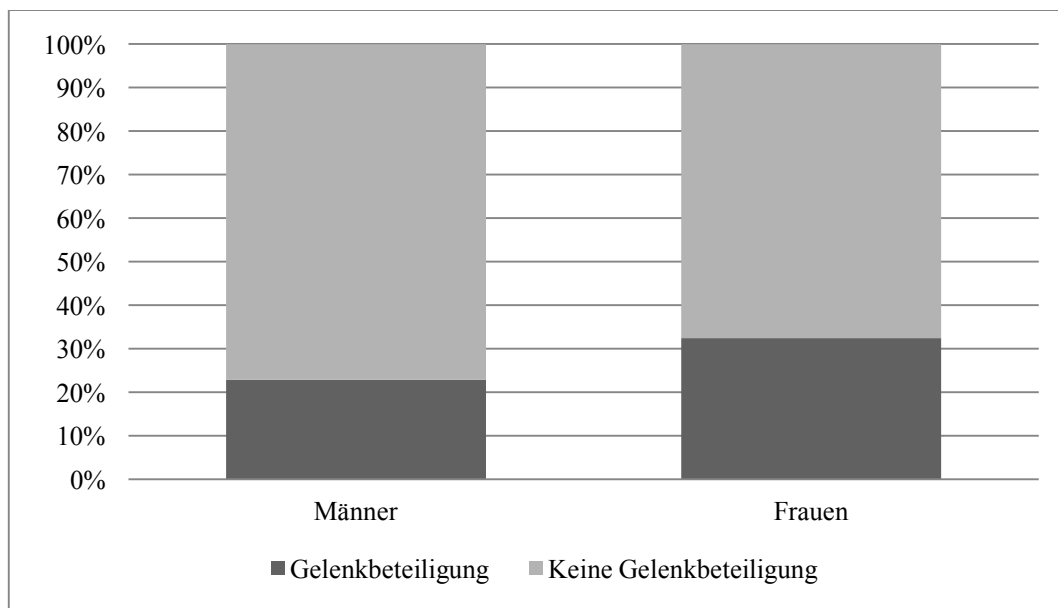
### 3.2. Psoriasis-bezogene Daten

#### 3.2.1. Psoriasis-Arthritis

26,10% (n=52) der Patienten waren an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt. 22,90% (n=30) der männlichen Patienten und 32,40% (n=22) der weiblichen Patienten wiesen eine Gelenkbeteiligung im Rahmen einer Psoriasis-Arthritis auf (Abb. 5). Dabei stellte sich kein signifikanter Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen den Geschlechtern heraus ( $p > 0,1$ , Chi<sup>2</sup>-Test, OR=1,61).

Eine Mitbeteiligung der Gelenke durch eine Psoriasis-Arthritis ist eine häufige Indikation für die Gabe von Biologika. Da viele Biologika die Bildung von anti-drug-antibodies (Antikörper gegen das Medikament) provozieren, werden sie häufig vorbeugend mit einem Immunsuppressivum wie z.B. Methotrexat als systemische Kombinationstherapie verabreicht, um diese Antikörperbildung zu verhindern oder abzuschwächen.

Bei der Anwendung von systemischen Kombinationstherapien wurde die Wirkstoffkombination notiert.



**Abbildung 5:** Anteil von Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Insgesamt wurden 39 der 199 Patienten (19,6%) mit einer systemischen Kombinationstherapie behandelt (Tab. 3). Die Kombination aus Infliximab und Methotrexat stellte mit 51% (n=20) den größten Anteil dar. Auch häufig wurden Adalimumab und Methotrexat zusammen verordnet (23,1%, n=9). In 87,2% der Fälle (n=34) wurde ein Wirkstoff mit Methotrexat kombiniert.

**Tabelle 3:** Wirkstoffkombinationen bei systemischen Kombinationstherapien

Wirkstoffkombination	Anzahl
Infliximab + Methotrexat	20
Adalimumab + Methotrexat	9
Acitretin + Fumarsäureester	4
Etanercept + Methotrexat	3
Methotrexat + Fumarsäureester	2
Adalimumab + Acitretin	1
<b>Gesamt</b>	<b>39</b>

### 3.2.2. Erfolgswahrscheinlichkeit der einzelnen Therapien

Der Therapieerfolg wurde erstmals am Ende der Induktionsphase beurteilt. Diese endet nach 16 Wochen. Da bei einigen Medikamenten bekannt ist, dass die Wirkung erst später eintritt, kann die Induktionsphase und damit die Beurteilung des Therapieerfolgs auf 24 Wochen nach Therapiebeginn ausgedehnt werden.

Als starkes Erfolgskriterium galt die Reduktion des PASI um  $\geq 75\%$  am Ende der Induktionsphase im Vergleich zum Ausgangsbefund bei Therapiebeginn. Als schwaches Erfolgskriterium galt eine Reduktion des PASI um  $\geq 50\%$ , aber um  $< 75\%$  am Ende der Induktionsphase bei einem gleichzeitigen DLQI  $\leq 5$ . Beide Kriterien galten als Therapieerfolg. Patienten, die das starke Erfolgskriterium erfüllten, erfüllten automatisch auch das schwache und wurden daher auch in dieser Gruppe als Therapieerfolg angezeigt. Patienten, bei denen kein DLQI erhoben wurde, wurden in der Auswertung des schwachen Erfolgskriteriums nicht berücksichtigt. Da dies häufig der Fall war, sind die Therapieerfolgswahrscheinlichkeiten mittels des schwachen Erfolgskriteriums nur eingeschränkt zu beurteilen.

Teilweise wurden nur wenige Patienten mit einem Wirkstoff behandelt, so dass die errechneten Therapieerfolgswahrscheinlichkeiten nur anhand weniger Patientendaten erhoben wurden. Die errechneten Wahrscheinlichkeiten sollten immer vor dem Hintergrund dieser Einschränkung beurteilt werden.

**Tabelle 4:** Erfolgswahrscheinlichkeit nach 16 Wochen

Therapie	starkes Kriterium <sup>1</sup>			schwaches Kriterium <sup>2</sup>		
	nein	ja	Erfolgsws	nein	ja	Erfolgsws
Fumarsäureester	73	14	0.161	53	22	0.293
Methotrexat	28	2	0.067	18	3	0.143
Ciclosporin	6	3	0.333	5	3	0.375
Adalimumab	12	5	0.294	8	5	0.385
Etanercept	15	3	0.167	13	4	0.235
Infliximab	10	5	0.333	9	5	0.357
Ustekinumab	2	6	0.750	2	6	0.750
Acitretin	6	0	0.000	4	0	0.000

Erfolgsws= Erfolgswahrscheinlichkeit, <sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq 75\%$ ), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq 50\%$   $< 75\%$ , DLQI  $\leq 5$ )

Bei der ersten Überprüfung des Therapieerfolgs nach 16 Wochen Behandlung waren deutliche Unterschiede im Wirkeintritt der Medikamente sichtbar.

Die größte Therapieerfolgswahrscheinlichkeit zeigte sich nach 16 Wochen mit 75% für das starke Erfolgskriterium und daher auch 75% für das schwache Erfolgskriterium bei Ustekinumab (Tab. 4). Es lag damit weit vor Ciclosporin und Infliximab, welche jeweils bei 33,3% der Patienten einen Therapieerfolg aufweisen konnten. Dicht dahinter lag Adalimumab mit 29,5% Erfolgswahrscheinlichkeit. Etanercept und die Fumarsäureester erlangten mit 16,7% und 16,1% fast identische Werte. Mit 6,7% war die Erfolgswahrscheinlichkeit nach 16 Wochen Therapie bei Methotrexat noch gering. Bei Acitretin hingegen konnte kein Patient das Therapieziel erreichen.

Nach 24 Wochen wurde der Therapieerfolg der Medikamente ein zweites Mal überprüft. Zu diesem Zeitpunkt war die Wirkung von Ustekinumab weiterhin mit 75% Therapieerfolgswahrscheinlichkeit für das starke sowie für das schwache Kriterium mit Abstand am besten (Tab. 5). Es folgte nun Adalimumab, welches seine Erfolgswahrscheinlichkeit auf 47,1% steigern konnte. Auch Ciclosporin konnte seine Erfolgswahrscheinlichkeit steigern, auf 44,4% für das starke und schwache Erfolgskriterium. Infliximab verblieb bei seinen Werten wie bereits nach 16 Wochen. Die Fumarsäureester zeigten nach 24 Behandlungswochen einen weiteren Wirkanstieg und erreichten 26,1% (starkes Kriterium) und 36,8% (schwaches Kriterium) Therapieerfolgswahrscheinlichkeit.

Etanercept verblieb nahezu bei seinen Werten, welche es bereits nach 16 Wochen erreichte. Zwar zeigten die Nicht-Biologika einen insgesamt langsameren Wirkeintritt, dennoch konnte nur Adalimumab unter den Biologika nach 24 Wochen noch deutlich an Wirksamkeit zunehmen.

Weiterhin ohne Erfolg blieb auch nach 24 Wochen Acitretin.

**Tabelle 5:** Erfolgswahrscheinlichkeit nach 24 Wochen

Therapie	starkes Kriterium <sup>1</sup>			schwaches Kriterium <sup>2</sup>		
	nein	ja	Erfolgsws	nein	ja	Erfolgsws
Fumarsäureester	65	23	0.261	48	28	0.368
Methotrexat	29	1	0.033	15	3	0.167
Ciclosporin	5	4	0.444	5	4	0.444
Adalimumab	9	8	0.471	6	10	0.625
Etanercept	15	3	0.167	11	5	0.313
Infliximab	10	5	0.333	9	5	0.357
Ustekinumab	2	6	0.750	2	6	0.750
Acitretin	6	0	0.000	3	0	0.000

Erfolgsws= Erfolgswahrscheinlichkeit, <sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5)



Bei Betrachtung der Therapieerfolgswahrscheinlichkeit insgesamt und damit über die gesamte Dauer der Therapie zeigten die Biologika deutlich die höchsten Erfolgswahrscheinlichkeiten (Tab. 6). Ustekinumab konnte ab der 16. Behandlungswoche den Wert von 75% Therapieerfolgswahrscheinlichkeit halten. Bei Adalimumab war auch eine Kontinuität des Therapieerfolgs sichtbar. Über die gesamte Therapiedauer konnten 47,1% der mit Adalimumab behandelten Patienten das starke Kriterium erfüllen und 60% das schwache. Infliximab steigerte seine Wirksamkeit für das schwache Erfolgskriterium noch einmal leicht auf die gesamte Dauer betrachtet, von 35,7% nach 24 Wochen auf 45,5% insgesamt. Die Therapieerfolgswahrscheinlichkeit für das starke Kriterium blieb konstant zum Wert nach 24 Wochen.

Damit zeigten die Biologika ein von Beginn an schnelles Therapieansprechen und auch über die gesamte beobachtete Dauer eine weitere Steigerung der Wirksamkeit. Eine Ausnahme bildete hierbei Etanercept, welches über die Gesamtdauer nur eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 5,6% und 12,5% erreichen konnte.

Die Fumarsäureester wiesen ein langsames Ansprechen auf, waren aber mit Werten von 26,1% (starkes Kriterium) und 38,7% (schwaches Kriterium) auf die gesamte Dauer hin betrachtet ähnlich erfolgreich wie Infliximab. Methotrexat konnte diese Werte mit 10% und 26,1% nicht erreichen. Ciclosporin konnte seine Werte von 33,3% und 44,4% nach 16 und 24 Wochen auf die gesamte Therapiezeit betrachtet mit 22,2% Therapieerfolg insgesamt nicht beibehalten.

**Tabelle 6:** Erfolgswahrscheinlichkeit insgesamt

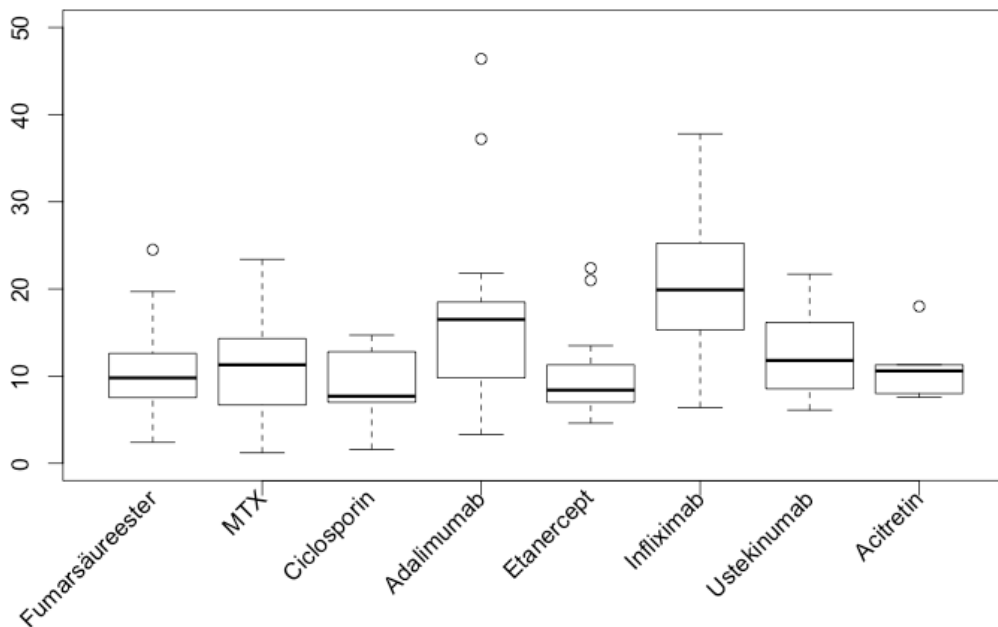
Therapie	starkes Kriterium <sup>1</sup>			schwaches Kriterium <sup>2</sup>		
	nein	ja	Erfolgsws	nein	ja	Erfolgsws
Fumarsäureester	65	23	0.261	46	29	0.387
Methotrexat	27	3	0.100	17	6	0.261
Ciclosporin	7	2	0.222	6	2	0.250
Adalimumab	9	8	0.471	6	9	0.600
Etanercept	17	1	0.056	14	2	0.125
Infliximab	10	5	0.333	6	5	0.455
Ustekinumab	2	6	0.750	2	6	0.750
Acitretin	6	0	0.000	3	0	0.000

Erfolgsws= Erfolgswahrscheinlichkeit, <sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5)

### 3.2.3. Vergleich des PASI

Der PASI wurde als Index zur Beurteilung des Hautzustandes genutzt. Zur Überprüfung des Therapieerfolgs anhand der festgelegten Kriterien war vor allem die Reduktion des PASI um 50% bzw. 75% relevant.

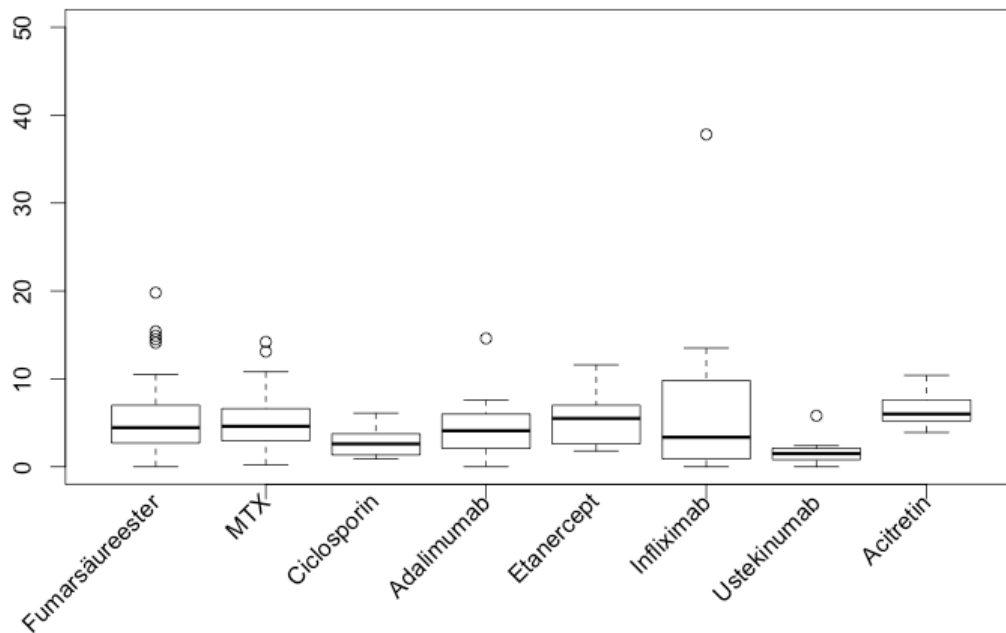
Würde ausschließlich die prozentuale Reduktion des PASI Betrachtung finden, so ließ sie keinen Rückschluss auf die absolute Verbesserung des Hautzustandes zu. Jedoch ist für die Einschätzung der Therapiewirksamkeit nicht uninteressant, ob ein Medikament eine Reduktion von 50% bei einem Ausgangs-PASI von 30 oder bei einem von 5 erreichte. Auch zeigt der Vergleich der absoluten Werte, welche Medikamente bevorzugt bei starkem Hautbefall eingesetzt wurden. Daher wurden auch die absoluten Werte des PASI während der Therapie unter den verschiedenen Wirkstoffen einander gegenübergestellt.



**Abbildung 6:** PASI zu Beginn der Therapie

Der mediane PASI war zu Beginn der Therapie bei Infliximab mit knapp 20 deutlich am höchsten (Abb. 6). Auch die Streuung der Werte um den Median war hier am weitesten. Eine breite Streuung deutet auf eine große Heterogenität des PASI zu Beginn der Therapie hin. Sowohl Patienten mit sehr stark ausgeprägten Hautbefunden als auch Patienten mit geringeren Hauterscheinungen erhielten das gleiche Medikament. Auch Adalimumab zeigte mit einem medianen Ausgangs-PASI von über 15 einen starken Hautbefall zu Beginn. Jedoch war die Streuung um den Median geringer als bei Infliximab. Ustekinumab und Methotrexat begannen auch mit einem medianen PASI von über 10. Jedoch lagen sie nicht weit von

Fumarsäureester und Acitretin entfernt, welche mit einem medianen PASI von 10 in die Therapie starteten. Bei Ciclosporin lag der geringste mediane Wert bei Therapiebeginn vor.

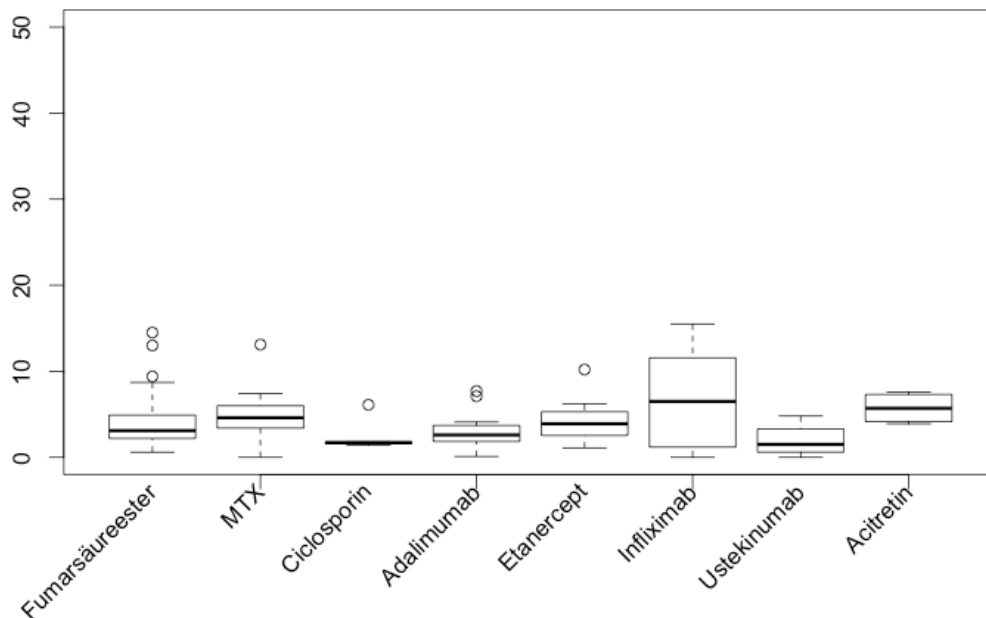


**Abbildung 7:** PASI nach 16 Wochen

Der mediane PASI war nach 16 Wochen unter der Therapie mit Acitretin und Etanercept mit einem Wert von über 5 noch am höchsten (Abb. 7). Es waren die einzigen Medikamente, welche nach 16 Wochen noch einen medianen PASI über 5 zeigten. Beide Medikamentengruppen zeigten zu Beginn einen im Vergleich eher niedrigen Ausgangs-PASI. Fumarsäureester und Methotrexat erreichten nach 16 Behandlungswochen einen medianen PASI von 5. Knapp unter einem Wert von 5 lagen Adalimumab und Infliximab. Die Streuung (Interquartilsabstand) von den 50% der Patienten, die am nächsten mit ihrem PASI um den Median herumlagen, war bei Infliximab weiterhin recht breit verlaufend. Weniger breit verlaufend war die Streuung bei Adalimumab. Beide Medikamente wiesen zu Beginn den mit Abstand höchsten PASI auf und erreichten nach bereits 16 Wochen eine deutliche Reduktion. Den geringsten PASI boten die mit Ustekinumab behandelten Patienten. Der Wert lag noch leicht unter dem von Ciclosporin. Auch die 50% der Patienten, die sich innerhalb des Interquartilsabstands befanden, überschritten den PASI 5 nicht. Jedoch zeigten die mit Ciclosporin behandelten Patienten auch den geringsten PASI im Vergleich zu Therapiebeginn.

Nach 24 Behandlungswochen reduzierten sich die medianen PASI aller Medikamente, mit Ausnahme von Infliximab. Alle medianen PASI zeigten Werte unter 10 (Abb. 8). Auch die

Streuung der Werte um den Median verringerte sich im Durchschnitt. Damit lagen die PASI-Werte aller Patienten näher am Median. Eine geringe Streuung zeigt, dass alle behandelten Patienten ihren PASI auf einen ähnlich geringen Wert reduzieren konnten, unabhängig davon, welchen Ausgangswert sie bei Therapiebeginn aufwiesen.

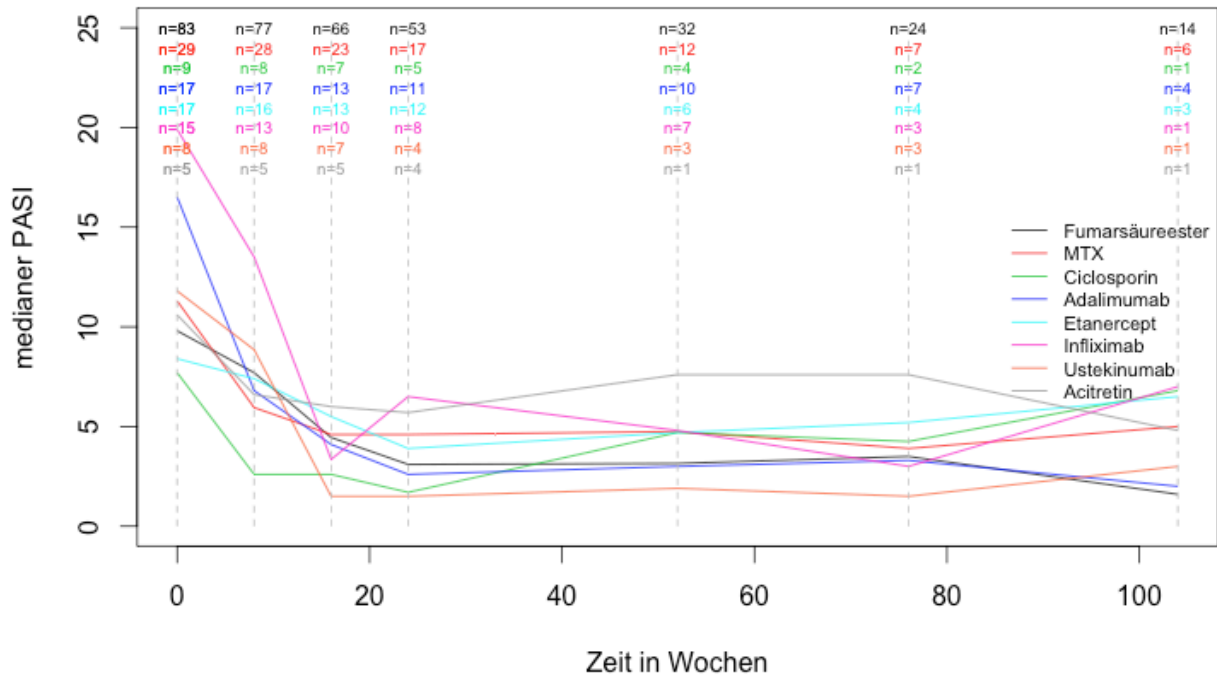


**Abbildung 8:** PASI nach 24 Wochen

Ustekinumab wies den geringsten PASI im Vergleich nach 24 Wochen auf. Die Streuung um den Median war weiterhin minimal. Die deutlich geringste Streuung und einen ähnlich niedrigen Wert wie Ustekinumab zeigte Ciclosporin. Es konnte nochmals seinen medianen PASI leicht senken.

Infliximab zeigte ein erneutes Ansteigen des medianen PASI über 5. Es war das einzige Medikament, bei dem die Werte nach 24 Behandlungswochen wieder anstiegen.

Acitretin verblieb weiterhin auf einem ähnlichen Wert wie bereits nach 16 Behandlungswochen. Methotrexat, Etanercept, Fumarsäureester und Adalimumab lagen dicht um einen medianen PASI von 5 und zeigten nur geringe Veränderungen zum Wert nach 16 Behandlungswochen.



**Abbildung 9:** Medianer PASI über die Zeit (n= Anzahl an Patienten pro Medikament pro Zeitpunkt)

Bei Betrachtung des Verlaufs der medianen PASI-Werte zusätzlich über die gesamte Zeit zeigten alle Medikamente zu Beginn der Therapie eine mehr oder weniger starke Senkung des PASI bis zur 24. Behandlungswoche (Abb. 9). Diesen erreichten PASI hielten sie dann annähernd über die gesamte Behandlungszeit.

Bei näherer Betrachtung des Verlaufs fiel zunächst auf, dass der Ausgangs-PASI bei Infliximab mit knapp 20 deutlich am höchsten war. Auch mit Adalimumab behandelte Patienten wiesen mit über 15 einen sehr hohen medianen Ausgangs-PASI auf. Die mit Ciclosporin behandelten Patienten zeigten mit einem medianen PASI von 7,5 den geringsten Ausgangswert. Die verbliebenen Wirkstoffe bildeten mit Ausgangswerten zwischen 7,5 und 12,5 das Mittelfeld.

Infliximab reduzierte den PASI zu Beginn zügig und erreichte einen Wert unter 5 nach 16 Behandlungswochen. Nach 24 Wochen jedoch stieg er wieder an und erreichte einen medianen PASI von über 5. Im weiteren Therapieverlauf fiel der Wert wieder unter 5, zeigte aber mit fortschreitender Therapiedauer von über 75 Wochen wiederum einen Anstieg. Ihren niedrigsten PASI erreichten Infliximab, Ustekinumab und Methotrexat bereits nach 16 Behandlungswochen. Nach 24 Wochen waren die medianen PASI von Adalimumab, Ciclosporin und Ustekinumab am geringsten. Fumarsäureester und Adalimumab zeigten eine fortwährende Tendenz zur Senkung des PASI mit Fortschreiten der Therapiedauer. Bei

Acitretin war die wieder sinkende Tendenz wegen der geringen Fallzahl nur mäßig beurteilbar.

Bei Etanercept, Ciclosporin, Methotrexat, Infliximab und Ustekinumab war im Verlauf ab der 76. Woche der Therapie eine wieder ansteigende Tendenz des PASI zu erkennen. Im Gegensatz dazu war die Tendenz bei Fumarsäureestern und Adalimumab im Verlauf weiter absinkend.

Oberhalb der Kurven wurde in Abbildung 9 die Anzahl der Patienten eingetragen, welche zu diesem Zeitpunkt das jeweilige Medikament einnahmen. Bei jedem Medikament war eine Abnahme dieser Anzahl zu erkennen. Der Anteil der Patienten, die eine Therapie mit einem Wirkstoff beibehalten, wird als "drug survival" bezeichnet. Diese Zahlen sind vor dem Hintergrund zu beurteilen, dass die Dokumentation, welche Grundlage dieser retrospektiven Studie war, teilweise auch erst kurze Therapieverläufe enthielt. Auch diese Patienten sind in dieser Grafik enthalten. Daher ist das drug survival nicht einschränkungsfrei zu beurteilen.

Das geringste drug survival zeigte sich bei Infliximab. Nach 104 Behandlungswochen verblieb nur einer von anfänglich 15 Patienten bei dieser Therapie, was einem Prozentsatz von 6,7% entspricht. Dies bedeutet, dass über 90% der Patienten die Therapie abgebrochen haben. Nach 24 Wochen war das drug survival bereits auf knapp 50% gefallen. Aber auch bei den übrigen Wirkstoffen war der größte Anteil an Therapieabbrüchen zwischen der 8. und 24. Behandlungswoche.

Das beste drug survival bot Adalimumab mit 23,5% (Tab. 7). Es waren von ursprünglich 17 Patienten nach 104 Wochen noch 4 Patienten auf diese Therapie eingestellt.

**Tabelle 7:** drug survival der einzelnen Wirkstoffe

<b>Wirkstoff</b>	<b>Anzahl Patienten Beginn</b>	<b>Anzahl Patienten nach 104 Wochen</b>	<b>drug survival</b>
Fumarsäureester	83	14	16,9%
Methotrexat	29	6	20,7%
Ciclosporin	9	1	11,1%
Adalimumab	17	4	23,5%
Etanercept	17	3	17,6%
Infliximab	15	1	6,7%
Ustekinumab	8	1	12,5%
Acitretin	5	1	20%
<b>Durchschnitt</b>			<b>16,13%</b>

Um die Reduktion des PASI in seiner Dynamik beurteilen zu können, wurde die Differenz des PASI zu seinem am jeweils vorherigen Zeitpunkt erhobenen Wert angeschaut (Abb. 10). Die Reduktion des PASI erfolgte bei allen Wirkstoffen vor allem zwischen dem Behandlungsbeginn und 16 Behandlungswochen nach dem Therapiebeginn. Anschließend hielten die Medikamente den dann erreichten PASI annähernd auf diesem Wert konstant. Einige Medikamente, wie die Fumarsäureester, Adalimumab und Acitretin zeigten auch noch mit Fortschreiten der Therapie eine Tendenz zur Senkung des PASI. Andere, wie z.B. Infliximab und Etanercept, wiesen hingegen im Verlauf der Therapie ein erneutes Ansteigen des PASI auf.

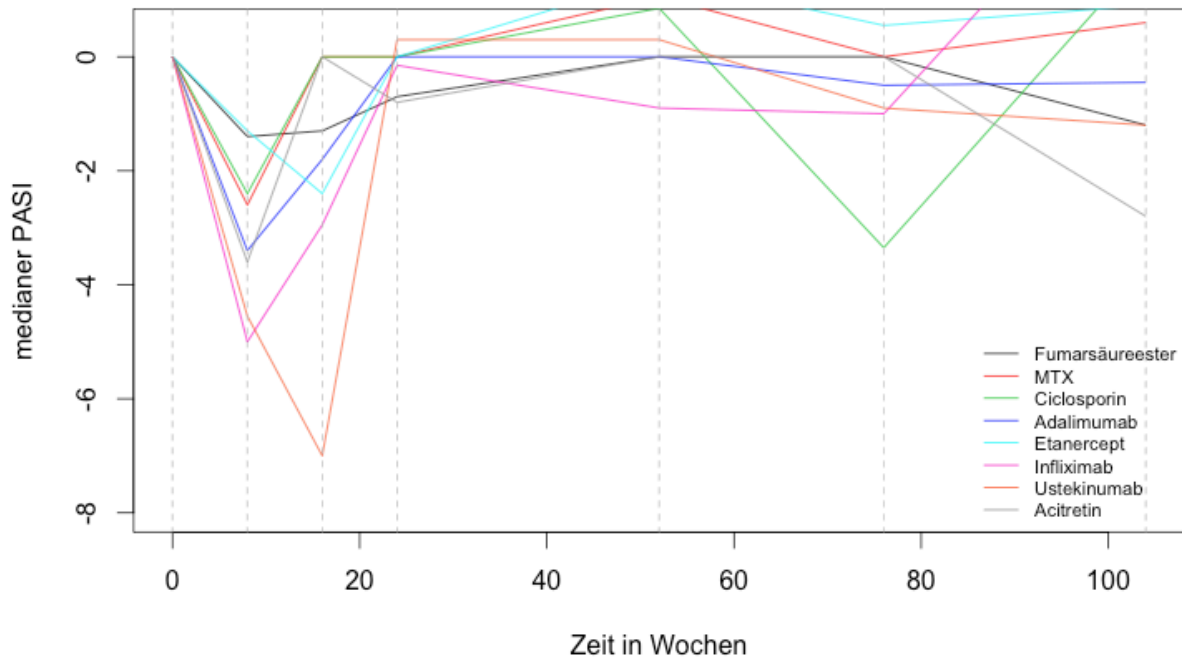
Die größte Reduktion war bei Ustekinumab zu erkennen. 8 Wochen nach Behandlungsbeginn konnte der mediane PASI bereits um mehr als 4 Punkte gesenkt werden. Die größte Reduktion erfolgte aber zwischen 8 und 16 Behandlungswochen, wo sich der PASI nochmals um annähernd 7 Punkte reduzierte. Der erreichte PASI wurde im weiteren Verlauf auf diesem Niveau gehalten.

Infliximab und Adalimumab zeigten beide bei Therapiebeginn die durchschnittlich höchsten Werte des PASI. Sie reduzierten den medianen PASI bis 8 Wochen nach Therapiebeginn um 5 bzw. 3 Punkte. Nach 16 Wochen verringerten sie ihn nochmals um 3 bzw. 2 Punkte. Adalimumab konnte den erreichten PASI beibehalten und ihn tendenziell eher noch weiter senken. Infliximab hingegen zeigte einen deutlichen Wiederanstieg nach 76 Wochen.

Auch Etanercept konnte nach 8 Behandlungswochen den medianen PASI senken. Bis zu diesem Zeitpunkt betrug die Reduktion lediglich knapp über einen Punkt. Bis 16 Behandlungswochen konnte es den PASI nochmals um 2 Punkte reduzieren. Im weiteren Verlauf jedoch kam es auch bei Etanercept zu einem Wiederanstieg.

Die Fumarsäureester zeigten auch hier einen langsamen Wirkeintritt mit einer langsamen, aber konstanten PASI-Reduktion. Es zeigte wie auch Adalimumab und Acitretin eine Reduktionstendenz über den gesamten Therapiezeitraum.

Ciclosporin und Methotrexat reduzierten den PASI vor allem bis zur 8. Behandlungswoche. Bei Ciclosporin waren große PASI-Schwankungen zu erkennen mit einer Tendenz zum Anstieg des PASI mit Verlauf der Therapie.



**Abbildung 10:** Medianer  $\Delta$ PASI (aktueller PASI – vorheriger PASI) über die Zeit

### 3.2.4. Vergleich des DLQI

Der DLQI wurde in den ausgewerteten Daten nur sehr lückenhaft angegeben. So fehlten in der Datenerhebung nach 16 Wochen 118 von 199 Werten und nach 24 Wochen 114 von 199. Die Berechnung fand ausschließlich mit den angegebenen Werten statt. Daher sollten die Daten nur in Betracht auf diese Einschränkung beurteilt werden. Dennoch wurden die Daten der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Erreichten die Patienten nach 16 bzw. 24 Wochen Behandlung eine Reduktion des PASI von  $\geq 75\%$  im Vergleich zum Ausgangs-PASI, sollte die Therapie beibehalten werden. Erreichten die Patienten keine Verbesserung von  $\geq 50\%$ , so sollte die Therapie gewechselt werden. Verbesserte der PASI sich aber um  $\geq 50\%$ , jedoch um  $< 75\%$ , so sollte der DLQI als Entscheidungshilfe dienen. In den nachfolgenden Tabellen 8 und 9 wurde die Anzahl der Patienten aufgelistet, die nach 16 bzw. 24 Wochen einen DLQI von über bzw. unter 5 erreichten. Daraus wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit welcher die Patienten unter der bestimmten Therapie einen DLQI von über oder unter 5 erreichten.



**Tabelle 8:** DLQI nach 16 Wochen

Wirkstoff	DLQI >5	Wahrs.	DLQI ≤5	Wahrs.	Anzahl*
Fumarsäureester	27	0,675	13	0,325	40
Methotrexat	5	0,714	2	0,286	7
Ciclosporin	5	0,833	1	0,167	6
Adalimumab	5	0,714	2	0,286	7
Etanercept	7	0,778	2	0,222	9
Infliximab	3	1,000	0	0,000	3
Ustekinumab	5	0,714	2	0,286	7
Acitretin	2	1,000	0	0,000	2
<b>Gesamt</b>					81

Wahrs.= Wahrscheinlichkeit, \*= Gesamtanzahl der angegebenen Werte

16 Wochen nach Behandlungsbeginn erreichten nur wenige Patienten einen DLQI ≤5. Den größten Wert erlangten Fumarsäureester, welche eine Wahrscheinlichkeit für einen DLQI ≤5 von 32,5% erzielten. Methotrexat, Adalimumab und Ustekinumab konnten einen Wert von 28,5% erreichen. Etanercept und Ciclosporin konnten mit 22,2% und 16,7% einen DLQI ≤5 erlangen, Infliximab und Acitretin konnten dies bei keinem Patienten erreichen.

**Tabelle 9:** DLQI nach 24 Wochen

Wirkstoff	DLQI >5	Wahrs.	DLQI ≤5	Wahrs.	Anzahl*
Fumarsäureester	26	0,619	16	0,381	42
Methotrexat	5	0,714	2	0,286	7
Ciclosporin	5	0,833	1	0,167	6
Adalimumab	6	0,667	3	0,333	9
Etanercept	5	0,556	4	0,444	9
Infliximab	2	0,667	1	0,333	3
Ustekinumab	5	0,714	2	0,286	7
Acitretin	2	1,000	0	0,000	2
<b>Gesamt</b>					85

Wahrs.= Wahrscheinlichkeit, \*= Gesamtanzahl der angegebenen Werte

Auch nach 24 Wochen waren die Erfolgswahrscheinlichkeiten auf Erreichen eines DLQI ≤5 eher gering. Die Fumarsäureester konnten nun in 38,1% der Fälle einen DLQI ≤5 erlangen. Den jedoch höchsten Wert nach 24 Wochen zeigte Etanercept mit 44,4%. Adalimumab und Ustekinumab konnten jeweils 33,3% erreichen. Auch nach 24 Behandlungswochen konnte

Acitretin keinen DLQI unter 5 erreichen, wobei die Fallzahl mit nur 2 Patienten für eine Beurteilung äußerst gering war.

### 3.2.5. Logistische Regressionsanalyse

Mit der logistischen Regressionsanalyse wurden verschiedene Faktoren auf einen möglichen Einfluss auf den Therapieerfolg überprüft. Diese Faktoren waren zum einen Kollektivvariablen wie das Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum und BMI, zum anderen wurde die Überlegenheit eines Medikaments über in diesem Falle Fumarsäureester und Methotrexat untersucht. Die Fumarsäureester wurden in dieser Untersuchung am häufigsten verwendet, international hat Methotrexat eine große Bedeutung. Daher wurde die Überlegenheit der übrigen Wirkstoffe über diese beiden Medikamente überprüft. Die logistische Regression wurde teilweise ohne die Waist-to-Hip-Ratio berechnet, da sich das Modell wegen der vielen fehlenden Werte andernfalls nicht mehr verwenden ließ.

**Tabelle 10:** Ergebnisse logistische Regression ohne Waist-to-Hip-Ratio auf Therapieerfolg nach 16 Wochen

Variable	Therapieerfolg stark <sup>1</sup>				Therapieerfolg schwach <sup>2</sup>			
	OR	CI.u	CI.o	p	OR	CI.u	CI.o	p
Alter	0.984	0.937	1.032	0.5042	0.989	0.946	1.033	0.6103
Geschlecht (weiblich)	2.218	0.578	8.505	0.2454	2.648	0.741	9.468	0.1340
Rauchen (Raucher)	0.461	0.114	1.867	0.2778	0.661	0.185	2.362	0.5239
BMI	1.075	0.959	1.205	0.2156	1.066	0.946	1.200	0.2938
Methotrexat vs FSE	0.382	0.037	3.972	0.4203	0.230	0.022	2.362	0.2164
Ciclosporin vs FSE	0.606	0.043	8.477	0.7096	0.279	0.020	3.821	0.3390
Adalimumab vs FSE	1.282	0.107	15.414	0.8447	1.140	0.079	16.496	0.9235
Etanercept vs FSE	1.833	0.283	11.856	0.5246	1.275	0.247	6.579	0.7717
Infliximab vs FSE	2.210	0.306	15.942	0.4315	0.884	0.131	5.985	0.8997
Ustekinumab vs FSE	>1000	0.000	∞	0.9936	>1000	0.000	∞	0.9940
Acitretin vs FSE	0.000	0.000	∞	0.9958	0.000	0.000	∞	0.9955

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5), OR= odds ratio, CI.u/CI.o= untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der OR, p= Wahrscheinlichkeit, BMI= Body-Mass-Index, FSE= Fumarsäureester, vs= versus

Nach 16 Wochen Therapie ließ sich noch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter, dem Geschlecht, dem Nikotinkonsum oder BMI und dem Therapieerfolg

feststellen (Tab. 10). Auch fand sich keine signifikante Überlegenheit eines der anderen Medikamente über die Fumarsäureester zu diesem Zeitpunkt.

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg nach 16 Behandlungswochen und einer Präadipositas, Adipositas oder Normalgewicht aufzeigen (Tab. 11).

**Tabelle 11:** Ergebnisse logistische Regression auf Therapieerfolg nach 16 Wochen

Variable	Therapieerfolg starkes Kriterium <sup>1</sup>				Therapieerfolg schwaches Kriterium <sup>2</sup>			
	OR	CI.u	CI.o	p	OR	CI.u	CI.o	p
BMI: 25-30 vs <25	2.151	0.4909	9.424	0.3096	1.769	0.460	6.796	0.4062
BMI: >30 vs <25	2.452	0.5413	11.106	0.2446	1.501	0.379	5.940	0.5632

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5), OR= odds ratio, CI.u/CI.o= untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der OR, p= Wahrscheinlichkeit, BMI= Body-Mass-Index, vs= versus

Nach 24 Wochen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem Therapieerfolg (Tab. 12). Weibliche Patienten hatten demnach nach 24 Wochen eine bis zu 5-fach höhere Chance auf einen Therapieerfolg (p=0,0117, OR=5,204, bzw. p=0,0316, OR=4,058).

Weiterhin war kein Medikament den Fumarsäureestern nach 24 Wochen überlegen.

**Tabelle 12:** Ergebnisse logistische Regression ohne Waist-to-Hip-Ratio auf Therapieerfolg nach 24 Wochen

Variable	Therapieerfolg stark <sup>1</sup>				Therapieerfolg schwach <sup>2</sup>			
	OR	CI.u	CI.o	p	OR	CI.u	CI.o	p
Alter	0.978	0.936	1.022	0.3275	0.975	0.933	1.018	0.2481
Geschlecht (weiblich)	5.204	1.444	18.757	0.0117	4.058	1.132	14.552	0.0316
Rauchen (Raucher)	0.593	0.168	2.093	0.4163	0.539	0.160	1.816	0.3185
BMI	1.051	0.943	1.171	0.3699	1.097	0.976	1.232	0.1201
Methotrexat vs FSE	0.217	0.020	2.376	0.2107	0.168	0.012	2.378	0.1871
Ciclosporin vs FSE	0.291	0.019	4.518	0.3774	0.107	0.006	1.896	0.1275
Adalimumab vs FSE	6.692	0.765	58.521	0.0858	2.428	0.304	19.410	0.4029
Etanercept vs FSE	0.914	0.146	5.706	0.9234	2.058	0.394	10.750	0.3923
Infliximab vs FSE	1.285	0.173	9.532	0.8065	0.584	0.082	4.153	0.5913
Ustekinumab vs FSE	>1000	0.000	$\infty$	0.9939	>1000	0.000	$\infty$	0.9943
Acitretin vs FSE	0.000	0.000	$\infty$	0.9956	0.000	0.000	$\infty$	0.9955

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5), OR= odds ratio, CI.u/CI.o= untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der OR, p= Wahrscheinlichkeit, BMI= Body-Mass-Index, FSE= Fumarsäureester, vs= versus

Auch war nach 24 Wochen kein Zusammenhang zwischen Präadipositas, Adipositas und Normalgewicht mit dem Therapieerfolg nachzuweisen (Tab. 13).

**Tabelle 13:** Ergebnisse logistische Regression auf Therapieerfolg nach 24 Wochen

Variable	Therapieerfolg starkes Kriterium <sup>1</sup>				Therapieerfolg schwaches Kriterium <sup>2</sup>			
	OR	CI.u	CI.o	p	OR	CI.u	CI.o	p
BMI: 25-30 vs <25	1.004	0.267	3.771	0.9952	0.181	0.020	1.608	0.1252
BMI: >30 vs <25	1.450	0.381	5.523	0.5863	0.594	0.101	3.499	0.5652

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5), OR= odds ratio, CI.u/CI.o= untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der OR, p= Wahrscheinlichkeit, BMI= Body-Mass-Index, vs= versus

Wie auch schon nach 24 Behandlungswochen zeigte sich auch auf die gesamte Behandlungszeit hin betrachtet, dass das weibliche Geschlecht einen positiven Zusammenhang mit dem Therapieerfolg hatte (Tab. 14). Weibliche Patientinnen konnten das schwache Therapieerfolgskriterium mit einer 4,5-fach höheren Wahrscheinlichkeit erfüllen als die männlichen Patienten (p=0,0180, OR=4,492). Die Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg durch Reduktion des PASI um  $\geq$ 75% im Vergleich zum Ausgangsbefund war insgesamt sogar 6-fach höher (p=0,0051, OR=6,370). Das Alter wie auch der Nikotinkonsum schienen keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg zu haben. Auch war kein Medikament auf die gesamte Therapiedauer betrachtet der Wirksamkeit von Fumarsäureestern überlegen. Bei Adalimumab deutet sich jedoch an, wenn auch nicht signifikant, dass es in der Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg den Fumarsäureestern überlegen zu sein scheint (p=0,0628, OR=8,049).

**Tabelle 14:** Ergebnisse logistische Regression ohne Waist-to-Hip-Ratio auf Therapieerfolg insgesamt

Variable	Therapieerfolg stark <sup>1</sup>				Therapieerfolg schwach <sup>2</sup>			
	OR	CI.u	CI.o	p	OR	CI.u	CI.o	p
Alter	0.990	0.947	1.034	0.6506	1.003	0.962	1.046	0.8738
Geschlecht (weiblich)	6.370	1.743	23.285	0.0051	4.492	1.293	15.600	0.0180
Rauchen (Raucher)	0.742	0.199	2.775	0.6577	1.052	0.318	3.478	0.9344
BMI	1.055	0.945	1.178	0.3371	1.070	0.951	1.205	0.2623
Methotrexat vs FSE	1.194	0.196	7.260	0.8471	0.925	0.180	4.756	0.9260
Ciclosporin vs FSE	0.476	0.031	7.407	0.5962	0.240	0.017	3.448	0.2939
Adalimumab vs FSE	8.049	0.895	72.400	0.0628	2.132	0.261	17.417	0.4798
Etanercept vs FSE	0.473	0.047	4.764	0.5253	0.545	0.086	3.450	0.5191
Infliximab vs FSE	1.724	0.221	13.461	0.6036	0.895	0.104	7.685	0.9195
Ustekinumab vs FSE	>1000	0.000	∞	0.9939	>1000	0.000	∞	0.9942
Acitretin vs FSE	>1000	0.000	∞	0.9957	0.000	0.000	∞	0.9954

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5), OR= odds ratio, CI.u/CI.o= untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der OR, p= Wahrscheinlichkeit, BMI= Body-Mass-Index, FSE= Fumarsäureester, vs= versus

Ein signifikanter Zusammenhang von Präadipositas und Normalgewicht mit dem Therapieerfolg ließ sich nicht nachweisen (Tab. 15). Dennoch zeigten Patienten mit Präadipositas eine tendenziell höhere Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg als Normalgewichtige (OR=4,371). Dieser Zusammenhang scheiterte nur knapp am Signifikanzniveau (p=0,0531). Eine Adipositas hingegen war weder in einen positiven noch in einen negativen Zusammenhang mit dem Therapieerfolg im Vergleich zum Normalgewicht zu bringen.

**Tabelle 15:** Ergebnisse logistische Regression auf Therapieerfolg insgesamt

Variable	Therapieerfolg starkes Kriterium <sup>1</sup>				Therapieerfolg schwaches Kriterium <sup>2</sup>			
	OR	CI.u	CI.o	p	OR	CI.u	CI.o	p
BMI: 25-30 vs <25	4.371	0.980	19.494	0.0531	3.106	0.756	12.753	0.1158
BMI: >30 vs <25	2.360	0.522	10.667	0.2646	2.106	0.511	8.675	0.3025

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5), OR= odds ratio, CI.u/CI.o= untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der OR, p= Wahrscheinlichkeit, BMI= Body-Mass-Index, vs= versus

Um die Unterschiede im Therapieerfolg der einzelnen Medikamente objektiver zu betrachten, wurde der Ausgangs-PASI als Kovariable mit in die logistische Regression einbezogen. Denn der Ausgangs-PASI selbst hatte Einfluss auf den Therapieerfolg, sowohl bei der Erfüllung des

starken als auch des schwachen Erfolgskriteriums ( $p=0,003$ ,  $OR=1,113$ , bzw.  $p=0,0015$ ,  $OR=1,13$ ) (Tab. 16). Dieser Einfluss war auch nach 16 Wochen ( $p=0,0001$ ,  $OR=1,178$ ) und 24 Behandlungswochen ( $p=0,0003$ ,  $OR=1,155$ ) bereits nachweisbar. Je größer der Ausgangs-PASI zu Beginn war, desto wahrscheinlicher war das Erreichen eines Therapieerfolgs. Daher wurde in der folgenden logistischen Regression der Therapieerfolg unabhängig vom Ausgangs-PASI betrachtet.

**Tabelle 16:** Ergebnisse logistische Regression mit Ausgangs-PASI als Kovariable mit Referenz Fumarsäureester auf Therapieerfolg insgesamt, nach 16 Wochen, nach 24 Wochen

Variable	insgesamt		Nach 16 Wochen		Nach 24 Wochen	
	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p
<b>Starkes Kriterium<sup>1</sup></b>						
Ausgangs-PASI	1.113(1.037-1.195)	0.0030	1.178(1.084-1.28)	0.0001	1.155(1.069-1.249)	0.0003
Methotrexat vs FSE	0.263(0.069-0.999)	0.0498	0.232(0.045-1.191)	0.0800	0.064(0.008-0.521)	0.0103
Ciclosporin vs FSE	0.936(0.161-5.43)	0.9413	3.123(0.642-15.199)	0.1584	2.816(0.615-12.897)	0.1824
Adalimumab vs FSE	1.505(0.448-5.054)	0.5087	0.658(0.149-2.905)	0.5802	1.118(0.325-3.845)	0.8598
Etanercept vs FSE	0.156(0.019-1.279)	0.0835	1.013(0.232-4.414)	0.9867	0.517(0.128-2.087)	0.3539
Infliximab vs FSE	0.489(0.111-2.16)	0.3449	0.399(0.074-2.161)	0.2863	0.277(0.056-1.372)	0.1160
Ustekinumab vs FSE	7.319(1.289-41.556)	0.0247	13.007(2.199-76.925)	0.0047	6.425(1.13-36.539)	0.0359
Acitretin vs FSE	0(0-∞)	0.9882	0(0-∞)	0.9883	0(0-∞)	0.9880
<b>Schwaches Kriterium<sup>2</sup></b>						
Ausgangs-PASI	1.13(1.048-1.218)	0.0015	1.138(1.056-1.226)	0.0007	1.171(1.08-1.27)	0.0001
Methotrexat vs FSE	0.469(0.153-1.434)	0.1839	0.278(0.068-1.137)	0.0749	0.213(0.05-0.905)	0.0362
Ciclosporin vs FSE	0.553(0.094-3.254)	0.5128	1.553(0.321-7.512)	0.5843	1.623(0.364-7.249)	0.5256
Adalimumab vs FSE	1.212(0.338-4.348)	0.7682	0.552(0.124-2.466)	0.4368	1.253(0.349-4.493)	0.7292
Etanercept vs FSE	0.249(0.051-1.226)	0.0873	0.8092(0.238-3.066)	0.8092	0.961(0.281-3.287)	0.9499
Infliximab vs FSE	0.409(0.088-1.91)	0.2558	0.277(0.055-1.392)	0.1191	0.191(0.039-0.925)	0.0398
Ustekinumab vs FSE	3.773(0.671-21.222)	0.1318	5.729(1.018-32.244)	0.0477	3.888(0.682-22.153)	0.1262
Acitretin vs FSE	0(0-∞)	0.9907	0(0-∞)	0.9910	0(0-∞)	0.9908

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq 75\%$ ), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq 50\%$   $< 75\%$ , DLQI  $\leq 5$ ), OR= odds ratio, 95%CI= untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der OR, p= Wahrscheinlichkeit, FSE= Fumarsäureester, vs= versus

Insgesamt war Methotrexat in seiner Wahrscheinlichkeit auf Therapieerfolg für das starke Erfolgskriterium den Fumarsäureestern unterlegen ( $p=0,0498$ ,  $OR=0,263$ ). Dies war bereits nach 24 Wochen als signifikant zu erkennen ( $p=0,0103$ ,  $OR=0,064$ ). Auch in Hinblick auf Erfüllung des schwachen Erfolgskriteriums war diese Unterlegenheit von Methotrexat nachweisbar ( $p=0,0362$ ,  $OR=0,213$ ).

Ustekinumab war den Fumarsäureestern in der Wahrscheinlichkeit auf Therapieerfolg zu allen Zeitpunkten überlegen. Insgesamt war es unter der Therapie mit Ustekinumab über 7 Mal wahrscheinlicher eine mindestens 75%ige Reduktion des PASI im Vergleich zum Ausgangsbefund zu erlangen als mit Fumarsäureestern ( $p=0,0247$ ,  $OR=7,319$ ). Nach 16 Wochen war die Überlegenheit am größten ( $p=0,0047$ ,  $OR=13,007$ ). Auch nach 24 Wochen konnte Ustekinumab eine 6-fach höhere Erfolgschance auf Erfüllung des starken Kriteriums aufweisen ( $p=0,0359$ ,  $OR=6,425$ ).

Infliximab war nach 24 Wochen den Fumarsäureestern für Erfüllung des schwachen Kriteriums unterlegen ( $p=0,0398$ ,  $OR=0,191$ ). Diese Unterlegenheit zeigte sich jedoch nicht zu allen Zeitpunkten.

Bei den übrigen Medikamenten war keine signifikante Überlegenheit oder Unterlegenheit über Fumarsäureester nachzuweisen.

**Tabelle 17:** Ergebnisse logistische Regression mit Ausgangs-PASI als Kovariable mit Referenz Methotrexat auf Therapieerfolg insgesamt, nach 16 Wochen, nach 24 Wochen

Variable	insgesamt		Nach 16 Wochen		Nach 24 Wochen	
	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p
<b>Starkes Kriterium<sup>1</sup></b>						
Ausgangs-PASI	1.113(1.03-1.195)	0.0030	1.178(1.084-1.28)	0.0001	1.155(1.069-1.249)	0.0003
FSE vs MTX	3.8(1.001-14.423)	0.0498	4.316(0.839-22.186)	0.0800	15.741(1.919-129.119)	0.0103
Ciclosporin vs MTX	3.557(0.44-1-28.682)	0.2335	13.478(1.591-114.16)	0.0170	44.325(3.584-548.262)	0.0031
Adalimumab vs MTX	5.717(1.14-28.681)	0.0341	2.838(0.399-20.205)	0.2977	17.595(1.788-173.104)	0.0140
Etanercept vs MTX	0.594(0.05-5-6.399)	0.6675	4.37(0.576-33.166)	0.1538	8.132(0.727-90.931)	0.0889
Infliximab vs MTX	1.856(0.31-4-10.989)	0.4953	1.721(0.223-13.306)	0.6030	4.368(0.387-49.334)	0.2333
Ustekinumab vs MTX	27.81(3.53-7-218.686)	0.0016	56.133(5.773-545.843)	0.0005	101.137(7.27-1405.543)	0.0006
Acitretin vs MTX	0(0-∞)	0.9893	0(0-∞)	0.9894	0(0-∞)	0.9901
<b>Schwaches Kriterium<sup>2</sup></b>						
Ausgangs-PASI	1.13(1.048-1.218)	0.0015	1.138(1.056-1.226)	0.0007	1.171(1.08-1.27)	0.0001
FSE vs MTX	2.134(0.69-8-6.531)	0.1839	3.603(0.879-14.766)	0.0749	4.703(1.105-20.015)	0.0362
Ciclosporin vs MTX	1.181(0.16-5-8.479)	0.8684	5.595(0.761-41.13)	0.0907	7.634(1.054-55.31)	0.0442
Adalimumab vs MTX	2.587(0.57-3-11.67)	0.2164	1.99(0.313-12.656)	0.4660	5.892(1.027-33.823)	0.0467
Etanercept vs MTX	0.532(0.08-6-3.272)	0.4955	3.078(0.525-18.059)	0.2129	4.521(0.759-26.943)	0.0976
Infliximab vs MTX	0.874(0.16-1-4.756)	0.8760	0.997(0.152-6.52)	0.9973	0.899(0.136-5.932)	0.9118
Ustekinumab vs MTX	8.053(1.17-2-55.32)	0.0339	20.642(2.518-169.201)	0.0048	18.282(2.133-156.66)	0.0080
Acitretin vs MTX	0(0-∞)	0.9911	0(0-∞)	0.9918	0(0-∞)	0.9917

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 75%), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium erfüllt ( $\Delta$ PASI  $\geq$ 50% <75%, DLQI  $\leq$ 5), OR= odds ratio, 95%CI = untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der OR, p= Wahrscheinlichkeit, FSE= Fumarsäureester, MTX= Methotrexat, vs= versus

Wie auch im Vergleich mit den Fumarsäureestern als Referenz, zeigte sich umgekehrt auch mit Methotrexat als Referenz (Tab. 17) eine Überlegenheit von Fumarsäureestern über Methotrexat in Hinblick auf den Therapieerfolg durch Reduktion des PASI um mindestens 75% insgesamt und nach 24 Behandlungswochen (p=0,0498, OR=3,8, bzw. p=0,0103, OR=15,741).



Bei Ustekinumab war eine 56-fach höhere Wahrscheinlichkeit nach 16 Wochen ( $p=0,0005$ ,  $OR=56,133$ ), eine über 100-fach höhere Wahrscheinlichkeit nach 24 Wochen ( $p=0,0006$ ,  $OR=101,137$ ) und eine 27-fach höhere Wahrscheinlichkeit auf die gesamte Therapiezeit betrachtet ( $p=0,0016$ ,  $OR=27,81$ ) auf Erreichen des starken Therapiekriteriums nachweisbar. Auch das Erreichen des schwachen Kriteriums war 20-fach ( $p=0,0048$ ,  $OR=20,642$  nach 16 Wochen), 18-fach ( $p=0,008$ ,  $OR=18,282$  nach 24 Wochen) und 8-fach ( $p=0,0339$ ,  $OR=8,053$  insgesamt) wahrscheinlicher als bei Methotrexat.

Das Erfüllen des starken Kriteriums war auf die gesamte Zeit betrachtet bei Adalimumab fast sechsmal wahrscheinlicher verglichen mit Methotrexat ( $p=0,0341$ ,  $OR=5,717$ ). Diese Überlegenheit war nach 24 Wochen jedoch noch deutlicher zu erkennen ( $p=0,0140$ ,  $OR=17,595$ ).

Eine Überlegenheit von Ciclosporin über Methotrexat war nur nach 16 Wochen und 24 Wochen festzustellen ( $p=0,0170$ ,  $OR=13,478$ , bzw.  $p=0,0031$ ,  $OR=44,325$ ).

Auch hier zeigten die übrigen Wirkstoffe keine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg als Methotrexat.

### 3.2.6. Alters- und Geschlechterverteilung pro Medikament

Die Geschlechterverteilung und Alterszusammensetzung der Patienten, die mit den verschiedenen Wirkstoffen behandelt wurden, zeigten durchaus Unterschiede. Der größte Anteil an weiblichen Patienten fand sich bei den mit Etanercept behandelten Patienten ( $n=8$ , 44%) (Tab. 18). Den geringsten Anteil weiblicher Patienten hatte Ciclosporin mit 22% ( $n=2$ ).

**Tabelle 18:** Alters- und Geschlechterverteilung pro Medikament zu Therapiebeginn

Therapie	Geschlecht		Alter		
	n weibl.	% weibl	Mittelwert	SD	Median
Fumarsäureester	32	0.36	44.261	15.775	47.5
Methotrexat	9	0.30	46.333	14.310	45.5
Ciclosporin	2	0.22	33.444	11.069	30
Adalimumab	4	0.24	49.647	12.850	48
Etanercept	8	0.44	44.056	7.487	43
Infliximab	4	0.27	45.933	13.656	43
Ustekinumab	3	0.38	59.875	10.521	62
Acitretin	2	0.29	54.286	14.852	57

n weibl.=Anzahl der weiblichen Patienten, % weibl= Anteil der weiblichen Patienten von allen mit dem Wirkstoff behandelten Patienten, SD= Standardabweichung

Die übrigen Medikamente wiesen Anteile von 24-38% weiblicher Patienten auf. Diese Werte ähneln auch dem Gesamtanteil der Frauen an der gesamten Patientengruppe von 34,2%.

Unterschiede zeigten sich auch in der Altersverteilung. Die mit Ciclosporin behandelten Patienten waren mit median 30 Jahren (Mittelwert 33,4 Jahre, SD 11,069) mit großem Abstand die jüngsten im Vergleich der Patienten aller Medikamente. Auch die mit Etanercept und Infliximab behandelten Patienten gehörten mit median 43 Jahren zu den jüngeren (Mittelwerte 44,1 und 45,9 Jahre, SD 7,487 und 13,656).

Die ältesten Patienten im Vergleich waren die mit Ustekinumab behandelten mit median 62 Jahren (Mittelwert 59,9 Jahre, SD 10,521).

**Tabelle 19:** Mittlere Therapiedauer pro Medikament in Wochen

<b>Medikament</b>	<b>Mittlere Dauer*</b>	<b>Mediane Dauer*</b>
Fumarsäureester	46.72	36
Methotrexat	47.27	45
Ciclosporin	43.56	43
Adalimumab	67.65	90
Etanercept	40.44	26
Infliximab	49.13	56
Ustekinumab	54.50	44
Acitretin	27.71	17

\*= in Wochen

Es waren große Differenzen in der Behandlungsdauer zwischen den verschiedenen Wirkstoffen zu erkennen (Tab. 19). Acitretin konnte nur eine mittlere Behandlungsdauer von knapp 28 Wochen erreichen (Median 17 Wochen). Dies war mit deutlichem Abstand die kürzeste Behandlungsdauer aller Medikamente. Etanercept erreichte eine mittlere Behandlungsdauer von 40,44 Wochen (Median 26 Wochen). Diese beiden Medikamente hatten auch die geringste Therapieerfolgswahrscheinlichkeit. Auch Ciclosporin hatte mit 43,56 Wochen im Mittel (Median 43 Wochen) eine eher kurze Behandlungsdauer. Bei den Fumarsäureestern zeigte sich eine Diskrepanz in der Behandlungsdauer. Median betrug sie 36 Wochen, der Mittelwert lag bei 46,72 Wochen. Ustekinumab konnte eine Behandlungsdauer von 54,50 Wochen im Mittel erreichen (Median 44 Wochen).

Die deutlich längste mittlere Behandlungsdauer mit 67,65 Wochen (Median 90 Wochen) wurde bei Adalimumab gemessen. Adalimumab zeigte auch in den im Vorherigen

beschriebenen Untersuchungen sehr gute Therapieerfolgswahrscheinlichkeiten und konnte den PASI lange auf einem niedrigen Niveau halten.

### 3.3. Therapieabbruch und Therapiewechsel

#### 3.3.1. Anzahl Therapiewechsel

Die Gründe für den Therapieabbruch waren so vielfältig wie die Wirkstoffe. Es wurden 58 Patienten mit einem oder mehreren Therapiewechseln dokumentiert. Insgesamt wurden 86 Therapiewechsel bei diesen Patienten durchgeführt.

**Tabelle 20:** Anzahl der Therapiewechsel der Patienten

Anzahl Therapiewechsel	Anzahl der Patienten
1 Mal	36
2 Mal	19
3 Mal	1
4 Mal	1
5 Mal	1

36 Patienten wechselten nur ein einziges Mal die Therapie im Beobachtungszeitraum (Tab. 20). 19 Patienten mussten die Therapie zweimal ändern. Dreimalige oder noch häufigere Wechsel waren die Ausnahme. 16 Wechsel fanden sogar direkt am nächsten Untersuchungstermin nach Ansetzen einer neuen Medikation statt. Die meisten Wechsel erfolgten innerhalb der ersten 5 Untersuchungstermine (57 Wechsel = 66%).

72 der 86 Wechsel (84%) fanden wegen nicht ausreichender Besserung des Hautzustandes oder wegen mangelnder Besserung des Grundes für das Ansetzen der Systemtherapie (z.B. starker Kopfhautbefall, Nagelbefall) statt. Zwei weitere Wechsel fanden planmäßig nach einer Kurzintervention mit Ciclosporin statt. Die 12 übrigen Therapiewechsel erfolgten wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die Therapie mit Fumarsäureestern wurde besonders häufig wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen wie z.B. Diarrhoe oder wegen einer Lymphopenie unterbrochen. Meist wurde die Medikation nach Besserung der Beschwerden mit sehr langsamer Dosissteigerung wieder angesetzt. So waren die unerwünschten Arzneimittelwirkungen für die Patienten meist tolerabel. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der übrigen Medikamente zeigten sich z.B. als Kopfschmerzen, Übelkeit, Blutbildveränderungen, Infektanfälligkeit oder Infusionsreaktionen.

### 3.3.2. Therapiewechsel aufgrund des Konsensus

Besondere Beachtung fanden die Therapiewechsel nach 16 und 24 Wochen. Am Ende der Induktionsphase der Therapie sollte eine Überprüfung auf Therapieerfolg oder Versagen erfolgen. Bei einem Therapieerfolg sollte die Therapie weiter fortgeführt werden. Bei einem Nichterreichen weder des starken ( $\Delta\text{PASI} \geq 75\%$ ) noch des schwachen Erfolgskriteriums ( $\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$ ,  $\text{DLQI} \leq 5$ ) sollte ein Therapiewechsel initiiert werden.

Es wurde auf eine Assoziation zwischen Therapieversagen, d.h. Nichterreichen der Erfolgskriterien, und Therapiewechsel geprüft.

**Tabelle 21:** Therapiewechsel bis zur 16. Woche

		Therapieversagen					
		Starkes Kriterium <sup>1</sup>			Total	Schwachere Kriterium <sup>2</sup>	
		Ja	Nein		Ja	Nein	
Therapie- wechsel	Nein	125	36	161	85	46	131
	Ja	20	1	21	20	1	21
Total		145	37	182	105	47	152

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium verfehlt ( $\Delta\text{PASI} \geq 75\%$ ), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium verfehlt ( $\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$ ,  $\text{DLQI} \leq 5$ )

Nach 16 Wochen wurde bei 21 Patienten die Therapie gewechselt (Tab. 21). Bei 20 von ihnen wurde das Erfüllen des starken Erfolgskriteriums verfehlt. Bei einem wurde es erfüllt, damit war gleichzeitig das schwache Erfolgskriterium erfüllt, aber dennoch ein Therapiewechsel durchgeführt. 145 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt das starke Erfolgskriterium nicht erfüllen. Da nur 20 Wechsel unter den Patienten mit Therapieversagen stattfanden, entspricht dies einem Anteil von 13,8% an Therapiewechseln aufgrund des Konsensus bezogen auf das starke Kriterium. 105 Patienten verpassten auch das schwache Erfolgskriterium, wobei auch hier nur 20 Patienten daraufhin die Therapie wechselten. Dies entspricht einer Quote von 19%. Im Fischer-Test konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapieversagen durch Nichterreichen des schwachen Erfolgskriteriums und einem Therapiewechsel nachgewiesen werden ( $p=0,0043$ ). Dies war beim Verfehlen des starken Kriteriums nicht der Fall ( $p=0,081$ ). Die Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg aller Medikamente lag bei 20,3% für das starke und 30,9% für das schwache Kriterium nach 16 Wochen.

**Tabelle 22:** Therapiewechsel bis zur 24. Woche

		Therapieversagen					
		Starkes Kriterium <sup>1</sup>		Total	Schwachtes Kriterium <sup>2</sup>		Total
		Ja	Nein		Ja	Nein	
Therapie- wechsel	Nein	108	48	156	70	59	129
	Ja	25	2	27	24	2	26
Total		133	50	183	94	61	155

<sup>1</sup>= starkes Erfolgskriterium verfehlt ( $\Delta$ PASI  $\geq 75\%$ ), <sup>2</sup>= schwaches Erfolgskriterium verfehlt ( $\Delta$ PASI  $\geq 50\%$  <75%, DLQI  $\leq 5$ )

Nach 24 Wochen verfehlten noch immer 133 Patienten den Therapieerfolg durch Erfüllen des starken Kriteriums (Tab. 22). Es fanden 27 Therapiewechsel statt. 2 Wechsel fanden trotz Erreichen des Therapieziels statt. Damit entspricht die Quote der Wechsel aufgrund von Nichterreichen des starken Kriteriums 18,8%. 94 Patienten verpassten auch das schwache Kriterium. 24 Patienten wechselten daraufhin die Therapie. Bei 70 Patienten wurde dies trotz Misserfolgs nicht initiiert. Die Quote an Therapiewechseln wegen Therapieversagens lag damit bei 25,5% für das schwache Kriterium. Zu diesem Zeitpunkt war der Therapiewechsel signifikant mit dem Therapieversagen bezogen auf beide Kriterien assoziiert ( $p=0,001$  für das starke Kriterium,  $p=0,0001$  für das schwache Kriterium).

Die Erfolgswahrscheinlichkeit aller Medikamente auf einen Therapieerfolg betrug nach 24 Wochen 27,3% (starkes Kriterium) und 39,4% (schwaches Kriterium). Der Anteil des Therapieerfolgs unter Nichtwechslern betrug 30,8% für das starke und 45,7% für das schwache Kriterium.

## **4. Diskussion**

Die Psoriasis vulgaris erfordert bei einer mittelschweren bis schweren Krankheitsausprägung eine systemische Therapie. Die Indikation einer systemischen Therapie muss gestellt und auch während der Therapie fortlaufend überprüft werden. Die Indikation für einen Therapiewechsel sollte mit dem Europäischen Konsensus klarer definiert und damit einfacher in der Handhabung gemacht werden. Dadurch sollte die Hemmschwelle eine indizierte systemische Therapie zu verordnen gesenkt werden. Ein Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe in Hinblick auf einen Therapieerfolg kann die Auswahl eines geeigneten Medikaments unterstützen und verbessern. Dies soll helfen die Patientenversorgung vor allem der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu verbessern, da hier immer noch häufig eine nicht ausreichende Therapie erfolgt.

Aus diesem Grunde wurde der Therapieerfolg von 8 systemisch verabreichten Medikamenten überprüft und verglichen. Des Weiteren wurde überprüft, inwieweit bei Therapieversagen ein Wechsel der Medikation stattfand.

### **4.1. Kritische Betrachtung des Studientyps**

Die vorliegende Arbeit wurde auf der Grundlage einer retrospektiven Datenerhebung verfasst. Dies hat zur Folge, dass die Dokumentationsqualität maßgeblich die Datenqualität und damit auch die Ergebnisse beeinflusst. War die Dokumentation unzureichend, so konnten die Daten nicht berücksichtigt werden. Teilweise unvollständige Daten mussten durch statistische Verfahren zur Auswertbarkeit vervollständigt werden. Durch die retrospektive Datenerfassung konnten jedoch viele Patienten, die über lange Therapiezeiträume behandelt wurden, betrachtet und ausgewertet werden.

Da das Psoriasis-Zentrum der Universitäts-Hautklinik in Kiel ein überregionales Zentrum für die Behandlung von vor allem mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ist, müssen die Patienten teilweise lange Anfahrtswege zurücklegen. Dies beeinflusst auch die Terminvergabe so, dass regelmäßige Zeitabstände zur Therapiekontrolle häufig nicht genau eingehalten werden konnten. Daher konnten auch die Zeitabstände der Kontrolle des Therapieerfolgs nach 16 und 24 Wochen nur mit großen zeitlichen Toleranzen eingehalten werden.

Auch wurden nur die Daten eines einzigen Zentrums ausgewertet. Dadurch ist das Patientenklientel in seinen Besonderheiten (z.B. Klima, Kultur) selektiert. Dies kann aber auch ein Vorteil für die Vergleichbarkeit innerhalb der homogenen Patientengruppe sein.

Auch muss davon ausgegangen werden, dass die Verordnung der Medikamente klinikinternen Leitlinien folgt. So wurden einige Wirkstoffe besonders häufig verordnet, wodurch sich eine solide Datengrundlage gebildet hat, und einige Wirkstoffe nur selten, weswegen die Beurteilung der Ergebnisse durch den geringen Stichprobenumfang eingeschränkt wurde.

## **4.2. Patientenkollektiv**

### **4.2.1. Geschlechterverteilung**

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 199 Patienten, davon waren 65,8% männlich und 34,2% weiblich, was einem signifikanten Überwiegen männlicher Patienten entsprach. Bislang gab es keinen Anhalt dafür, dass die Prävalenz der Psoriasis zwischen den Geschlechtern auf alle Altersgruppen hin betrachtet unterschiedlich ist (Parisi et al. 2013). Es konnte lediglich die Vermutung aufgestellt werden, dass die Prävalenz bei unter 18-Jährigen in Deutschland bei den Mädchen leicht höher war als bei den Jungen (Augustin et al. 2010). Die untersuchten Patienten waren jedoch zwischen 17 und 80 Jahren alt und litten vor allem an mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Fraglich ist, ob das Überwiegen männlicher Patienten auf eine stärkere Krankheitsausprägung zurückzuführen ist und welche Ursachen dies haben könnte. Eine Untersuchung der Compliance von Psoriasis-Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme konnte zwar einen Unterschied im Alter zwischen Complianten und Noncomplianten feststellen, jedoch keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern (Richards et al. 1999). In Schweden konnte bei einer Untersuchung mit Biologika behandelter Patienten festgestellt werden, dass der Anteil von männlichen Patienten mit über 60% höher war als der Anteil weiblicher Patienten (Hägg et al. 2013, Lesuis et al. 2012). Dies war tatsächlich auch auf eine schwerere Krankheitsaktivität (gemessen am PASI) zurückzuführen. Die Zahlen aus Schweden sind vergleichbar mit den Zahlen dieser Untersuchung. Es kann davon ausgegangen werden, dass wenn auch die Geschlechterverteilung ungefähr gleich zu sein scheint, die männlichen Erkrankten im Durchschnitt schwerer betroffen sind.

Weiterhin wiesen weibliche Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg auf ( $p=0,0051$ ,  $OR=6,370$ ,  $KI=1,743-23,285$ ). Wenn davon ausgegangen wird, dass wie in der oben genannten Studie männliche Patienten im Durchschnitt stärker betroffen sind, so sollte es bei ausgeprägtem Hautbefall leichter gelingen eine hohe prozentuale Reduktion zu erreichen. Dies würde jedoch zur Tendenz führen, dass männliche Patienten leichter einen Therapieerfolg aufweisen könnten. Zwar wiesen die männlichen Patienten in der schwedischen Studie von Lesuis et al. 2012 durchschnittlich einen höheren PASI auf,

dennoch war der DLQI im Vergleich bei den weiblichen Patienten höher. Diese schwerere psychische Betroffenheit könnte dazu führen, dass auch vermehrt topische Therapeutika zusätzlich angewandt wurden. Auch neigt das weibliche Geschlecht im Allgemeinen zu einer intensiveren Hautpflege mittels Cremes und Lotionen. Dadurch reduziert sich u.a. die Schuppung, welche auch Teil der Erhebungsmatrix des PASI ist (Lesuis et al. 2012). Dies könnte den Therapieerfolg unterstützt haben.

#### **4.2.2. Nikotinkonsum**

In dieser Datenerhebung waren insgesamt 42,4% Raucher zu ermitteln. Der Anteil lag bei den weiblichen Patienten mit 48,9% Rauchern sogar höher als der Anteil der Männer mit 38,8%. Dies ist ein ungewöhnliches Verhältnis, auch wenn der Unterschied als nicht signifikant zu bewerten war. In der nicht erkrankten deutschen Bevölkerung sind ca. 32,2% Raucher (27,9% bei den Frauen, 36,8% bei den Männern) (Gerdes et al. 2010). Auch das Verhältnis der Raucher unter den Psoriasispatienten ist meist zu den männlichen Patienten hin verschoben (47,7% der männlichen Patienten mit schwerer Psoriasis zu 41,5% der weiblichen in Gerdes et al. 2010) bei einem Anteil von insgesamt 45% Rauchern unter den Patienten mit schwerer Psoriasis. Wie auch in dieser Studie ist der Anteil an Rauchern unter den Psoriasispatienten meist höher als in der Normalbevölkerung. Der Nikotinkonsum erhöht nicht nur das Risiko an einer Psoriasis zu erkranken (Armstrong et al. 2013, Naldi et al. 2005, Poikolainen et al. 1994, Naldi et al. 1992), sondern auch die Schwere der Psoriasis (Emre et al. 2012, Fortes et al. 2005).

Nikotin stimuliert u.a. die Expression dendritischer Zellen, welche die T-Lymphozytenproliferation und die Produktion proinflammatorischer Zytokine anregen (Armstrong et al. 2011, Aicher et al. 2003). Diese Faktoren spielen auch in der Pathogenese der Psoriasis eine entscheidende Rolle. Auch führt Nikotinkonsum zu einer Imbalance von Oxidantien und Antioxidantien (Armstrong et al. 2011, Yanbaeva et al. 2007, Baz et al. 2003). Die Erhöhung von Antioxidantien kann als Therapieansatz zur Reduktion der Krankheitsaktivität genutzt werden (Naldi et al. 1996).

#### **4.2.3. Body-Mass-Index**

Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg nachweisen. Auffällig, wenn auch knapp nicht signifikant, war jedoch, dass Patienten mit einer Prädisposition eine tendenziell höhere



Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg hatten als Normalgewichtige ( $p=0,056$ ,  $OR=4,212$ ). Dies steht im Gegensatz zur Literatur. An Psoriasis Erkrankte weisen im Durchschnitt einen höheren BMI auf als die gesunde Normalbevölkerung (Y. J. Chen et al. 2008, Zahl 2008). In Studien wird meist eine höhere Therapiewirksamkeit bei geringerem Gewicht bzw. Gewichtsverlust beschrieben (Puig 2011, Gisondi et al. 2008, Jensen et al. 2013). Ein Gewichtsverlust führt zu einer Reduktion proinflammatorischer Substanzen wie  $TNF\alpha$  oder IL-6, und zu einer Erhöhung von z.B. Adiponectin, welches antiinflammatorisch und insulinsensitivierend wirkt (Abd El-Kader et al. 2013, Madsen et al. 2008). Auch soll die Erkrankungswahrscheinlichkeit per se mit zunehmendem BMI steigen (Kumar et al. 2013, Naldi et al. 2005). Jedoch gibt es auch Studien, die keinen Unterschied in der Therapiewirksamkeit bezogen auf einen hohen oder normalen BMI fanden (Kim und Lee 2013). Aufgrund der mit Abnahme des Gewichts sinkenden inflammatorischen Parameter wäre eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit bei den Normalgewichtigen zu erwarten. Eine höhere Wahrscheinlichkeit auf Therapieerfolg bei einer Präadipositas kann durch die höhere Anzahl von Patienten in dieser BMI-Klasse in Gegensatz zu weniger Patienten mit Normalgewicht beeinflusst sein. Um diesen Verdacht zu erhärten, könnte man eine Untersuchung mit gleicher Gruppenstärke beider BMI-Klassen durchführen.

#### **4.3. Psoriasis-Arthritis**

Die Psoriasis-Arthritis ist eine häufig im Zusammenhang mit der Psoriasis auftretende Begleiterkrankung. Je nach Art der Datenerhebung, geographischer Einflüsse und vorselektiertem Patientenklintel zeigt sich die Inzidenz sehr schwankend. Die Werte liegen laut Literatur zwischen 7% (Gisondi et al. 2005, Shbeeb et al. 2000), 11% (Gelfand et al. 2005) und 20% (Reich et al. 2009a). Unter stationär behandelten Patienten mit Psoriasis ist die Inzidenz mit bis zu 39% sogar noch höher beschrieben (Leonard et al. 1978). In dieser Datenerhebung waren 26% der behandelten Patienten an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt. Dieser Wert liegt leicht über den in der Literatur beschriebenen Werten. Jedoch muss bedacht werden, dass in dieser Studie vor allem Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis erfasst wurden. Die Inzidenz der Psoriasis-Arthritis steigt mit dem Schweregrad der Psoriasis (Leonard et al. 1978). Pathophysiologisch ist dies nachvollziehbar, da bei einer schwereren Erkrankung der Psoriasis auch die Entzündungsreaktion stärker ausgeprägt ist. Zytokine wie  $TNF\alpha$  und IL-10 oder Entzündungszellen wie T-Zellen und Dendritische Zellen spielen auch in der Pathophysiologie der Psoriasis-Arthritis eine entscheidende Rolle (Veale et al. 2005).

Auch kann die Psoriasis-Arthritis nicht topisch behandelt werden. Meist ist eine systemische Therapie zur Krankheitskontrolle nötig. Da in dieser Studie ausschließlich systemisch behandelte Patienten berücksichtigt wurden, kann diese Selektion zu dieser erhöhten Inzidenz an Psoriasis-Arthritiden geführt haben.

42% der Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis wurden mit einer systemischen Kombinationstherapie behandelt. Dies ist eine Kombination aus mindestens zwei systemisch verabreichten Medikamenten. Adalimumab und Infliximab waren hier die meist verordneten Medikamente. Bei beiden Medikamenten handelt es sich um TNF $\alpha$ -Antagonisten. Wie oben benannt wurde, ist TNF $\alpha$  ein entscheidender Faktor in der Pathogenese sowohl der Psoriasis als auch der Psoriasis-Arthritis (Veale et al. 2005). Die Medikamente erreichen ein sehr hohes Therapieansprechen und eine rasche Besserung der Beschwerden bei guter Verträglichkeit (Mease et al. 2005, Reich et al. 2005). Auch eine rasche Degeneration der Gelenke kann mit diesen Wirkstoffen gut inhibiert werden (van der Heijde et al. 2007, Mease et al. 2005). In 87% der Fälle wurde ein Wirkstoff mit Methotrexat kombiniert. Als Wirkstoff allein reduziert Methotrexat vor allem die zelluläre Entzündungsreaktion (Curran et al. 2004) und vermindert so die Entzündung in den Gelenken. Eine gleichzeitige Therapie mit einem TNF $\alpha$ -Antagonisten und Methotrexat führt häufig jedoch zu keinem Anstieg in der Therapieeffektivität (Myers et al. 2006). Da es sich bei den TNF $\alpha$ -Inhibitoren um Antikörper handelt, welche sogar im Falle von Infliximab chimär sind und Mausproteine enthalten, können diese Medikamente selbst eine Immunreaktion provozieren. Dies kann zum einen die Effektivität durch Eliminierung der Antikörper verhindern oder auch zu schweren Infusionsreaktionen führen, zum anderen können antinukleäre Antikörper entstehen, welche Lupus-ähnliche Symptome hervorrufen können (Bartelds et al. 2011, Gottlieb 2005, Keystone et al. 2004). Methotrexat wird in der Kombinationstherapie vor allem zur Verhinderung einer Immunreaktion auf die therapeutischen Antikörper genutzt.

#### **4.4. Vergleich der Medikamente**

Der Vergleich der einzelnen Medikamente erfolgte anhand ihrer Möglichkeit einen Therapieerfolg zu erlangen, durch Erfüllung des starken und schwachen Therapiekriteriums (Reduktion des PASI  $\geq 75\%$  im Vergleich zum Ausgangs-PASI, bzw. Reduktion des PASI  $\geq 50\%$ , aber  $< 75\%$  im Vergleich zum Ausgangs-PASI und DLQI  $\leq 5$ ). Überprüft wurde der Therapieerfolg 16 und 24 Wochen nach Therapiebeginn, sowie der Therapieerfolg insgesamt auf die Behandlungsdauer betrachtet.

Grundlage für die Bewertung war der PASI. Er ist ein weit verbreiteter Erhebungsscore für die Psoriasisaktivität an der Haut und wird beim ambulanten Patientenkontakt vom zuständigen Mediziner erhoben und dokumentiert. Hier liegt auch seine Schwäche. Der PASI wird untersucherabhängig teilweise sehr unterschiedlich eingeschätzt. Gemessen an einer PC-gestützten Untersuchung der betroffenen Hautoberfläche konnten signifikante Unterschiede zwischen den Befunden der einzelnen Untersucher festgestellt werden (Ramsay und Lawrence 1991). Auch zeigten alle Untersucher in der Studie von Ramsay und Lawrence 1991 die Tendenz den Hautbefund zu überschätzen. Besonders war dies bei geringem Körperoberflächenbefall zu beobachten. Ein Untersucher hingegen erhebt bei mehrfacher Beurteilung des gleichen Hautzustandes jedoch fast identische Ergebnisse. Des Weiteren weist der PASI eine geringe Sensitivität für die Veränderung kleiner Hautläsionen auf (Feldman und Krueger 2005). Um die Ergebnisgrundlagen für die Beurteilung der Veränderung des Hautbefalls zu verbessern, müsste der Patient an jedem Termin durch den gleichen Mediziner beurteilt werden.

Der Ausgangs-PASI selbst hatte Einfluss auf den Therapieerfolg ( $p=0,003$ ,  $OR=1,113$ ). Je höher der PASI zu Beginn war, desto größer war die Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg. Ein ausgedehnter Hautbefund lässt sich leichter durch eine systemische Therapie stark reduzieren als eine oder mehrere einzelne Effloreszenzen. Dies lässt sich auch wieder mit der mangelnden Genauigkeit des PASI bei geringgradigen Hauterscheinungen in Verbindung bringen.

#### **4.4.1. Ciclosporin**

24 Wochen nach Therapiebeginn war die Erfolgswahrscheinlichkeit bei Ciclosporin mit 44% am höchsten. Es zeigte neben Ustekinumab auch den geringsten PASI zu diesem Zeitpunkt. Jedoch muss bemerkt werden, dass es auch mit einem medianen PASI von annähernd 7 den geringsten PASI zu Beginn aufwies. Den geringen PASI konnte Ciclosporin auf die gesamte Behandlungszeit betrachtet nicht halten. Die Therapieerfolgswahrscheinlichkeit lag insgesamt bei 22%, nach 16 Wochen waren es 33%. Insgesamt war es den Biologika (außer Etanercept) und Fumarsäureestern in der Therapieerfolgswahrscheinlichkeit unterlegen.

Ciclosporin wird häufig als Kurzintervention bei akutem Therapiebedarf eingesetzt (Colombo et al. 2013). In der Studie von Ho et al. 1999 zeigten 80-90% der Patienten nach 12-16 Wochen Behandlung eine signifikante Besserung bis hin zur kompletten Remission. Dieser Effekt hielt auch noch über 100 Tage nach Absetzen der Medikation an. Eine fünfzigprozentige Besserung des PASI kann dosisabhängig nach 4 bis 14 Wochen erreicht

werden (Faerber et al. 2001). Nach Erreichen einer Remission sollte die Therapie beendet oder auf die geringste nötige Erhaltungsdosis reduziert werden (Colombo et al. 2013, Finzi 1996). Dies hilft Nebenwirkungen wie renale Dysfunktion oder Hypertonie zu verhindern. Vor allem die renale Dysfunktion schreitet mit der Therapielänge fort (Powles et al. 1998, Zachariae et al. 1997, Lowe et al. 1996). Daher sollte die Nierenfunktion während der Therapie eng überwacht werden (Powles et al. 1998). Die mittlere Therapiedauer lag in dieser Studie bei 43,56 Wochen. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Empfehlung in der Literatur. Die kurze Therapiedauer ist zum einen durch die Anwendung von Ciclosporin zur Kurzintervention erklärbar. Zum anderen zeigte Ciclosporin im Verlauf der Therapie ein erneutes Ansteigen des PASI. Dies ist jedoch durch die geringe Fallzahl nicht vorbehaltlos zu beurteilen.

Die mit Ciclosporin behandelten Patienten waren mit median 33,4 Jahren die Jüngsten im Vergleich. Eine eingeschränkte Nierenfunktion und Hypertonie sind Kontraindikationen für die Therapie mit Ciclosporin. Auch zeigt es viele Arzneimittelinteraktionen mit anderen Medikamenten. Daher eignet sich Ciclosporin eher zur Behandlung jüngerer Patienten, die diese Kontraindikationen nicht aufweisen.

#### **4.4.2. Fumarsäureester**

Die mit Fumarsäureestern behandelten Patienten stellten mit über 80 Patienten die größte Behandlungsgruppe dar. Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe betrug 44,3 Jahre und sie gehörte damit zu den jüngeren im Vergleich. Es waren Patienten von 17 bis 80 Jahren darin enthalten. Dieses Ergebnis kann durch die Literatur bestätigt werden, da sich das Wirkprofil für alle Altersklassen eignet. Es werden in Einzelfällen bereits Behandlungen bei Kindern durchgeführt (Steinz et al. 2014, Mrowietz et al. 2012). Die Fumarsäureester weisen ein günstiges Wirkungs-Risiko-Verhältnis auf und zeigen eine hohe Langzeitsicherheit (Hoefnagel et al. 2003, P. Altmeyer et al. 1996). Daher sind Behandlungen von über 10 Jahren ohne Entwicklung einer gesteigerten Infektanfälligkeit oder Malignomen möglich (Hoefnagel et al. 2003). Aus diesem Grund sind sie auch als systemische Einstiegstherapie für junge Patienten geeignet. Zudem sind wenig Kontraindikationen und keine Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt, weshalb sich die Therapie mit Fumarsäureestern auch für ältere Patienten eignet (Pathirana et al. 2009). Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen oder Flush treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf und nehmen im Verlauf ab (P. Altmeyer et al. 1996). Dies lässt sich, neben der nicht ausreichenden Wirksamkeit, als Erklärung für die Häufung der Therapieabbrüche bis zur 24. Behandlungswoche heranziehen.

Leukopenien unter 3000/ $\mu$ l und Lymphopenien unter 500/ $\mu$ l sind zu beachten und bei Persistenz nach Dosisreduktion ist das Medikament abzusetzen (Reich et al. 2009b). Nebenwirkungen konnten durch Dosisreduktion häufig toleriert und die Therapie fortgeführt werden. Die Höchstdosis von 2x3 Tabletten pro Tag kann schrittweise an die individuell benötigte Dosierung angepasst werden (Pathirana et al. 2009). Die Einnahme in Tablettenform ist zudem im Gegensatz zu vielen parenteralen Einnahmen günstig, da sie selbstständig in häuslicher Umgebung durchgeführt werden kann.

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 46,72 Wochen, die mediane 36 Wochen. Diese Diskrepanz entsteht durch teilweise frühe Therapieabbrüche, aber auch sehr lange Therapiezeiträume. Die frühen Therapieabbrüche sind in den meisten Fällen den Medikamentennebenwirkungen geschuldet. Die Therapie musste teilweise wegen der nicht tolerablen gastrointestinalen Nebenwirkungen, Flush-Symptomatik oder Lymphopenie frühzeitig beendet werden. Tolerierten die Patienten jedoch die Therapie, so konnte sie häufig über sehr lange Zeit fortgeführt werden.

Der mediane Ausgangs-PASI lag bei ca. 10, was im Vergleich mit den Patienten mit anderer Medikation einem mittelhohen PASI entsprach. Nach 16 Wochen lag der mediane PASI bei 5. Die Fumarsäureester zeigten eine eher langsame Reduktion des medianen PASI im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen. Die Therapieerfolgswahrscheinlichkeit durch Reduktion des PASI um  $\geq 75\%$  im Vergleich zum Ausgangs-PASI war nach 16 Wochen mit 16% noch gering. 29% konnten eine Besserung des PASI um  $\geq 50\%$ , aber  $< 75\%$  und  $DLQI \leq 5$  erreichen. Es konnten Erfolgswahrscheinlichkeiten von 50% bis zu 80% nach 16 Wochen Behandlung mit Fumarsäureestern in Studien erreicht werden (Mrowietz et al. 1998, P. Altmeyer et al. 1996, P. J. Altmeyer et al. 1994). Die Datenerhebung unserer Studie erfolgte retrospektiv und nicht unter Studienbedingungen. Möglich ist, dass die Einnahmeschemata langsamer gesteigert wurden als unter streng festgelegten Studienbedingungen, da eine Langzeitverträglichkeit erreicht werden sollte und keine gut vergleichbare Datenlage angestrebt werden musste. Häufig wurde über Nebenwirkungen berichtet, die durch eine Senkung der Dosis oder eine langsamere Dosissteigerung kontrolliert werden mussten. Auch ist die Kontrolle der Therapie durch die größeren Zeitabstände zwischen den Terminen geringer. Auch Inzinger et al. 2013 konnten ähnlich geringe Werte unter nicht-Studienbedingungen nachweisen. Bei ihnen erreichten 6% der Patienten nach 12 Wochen eine PASI-Reduktion von  $\geq 75\%$ . Ein weiterer Aspekt ist die starke Selektion von Patienten in Studien. Dieses vorselektierte Patientenkollektiv entspricht nicht dem gewöhnlichen

Patientenklientel. Daher sind Studiendaten häufig nicht vorbehaltlos auf den klinischen Alltag zu übertragen.

Nach 24 Wochen steigerte sich die Therapieerfolgswahrscheinlichkeit auf 26% (starkes Kriterium) bzw. 37% (schwaches Kriterium) und die Fumarsäureester erreichten einen medianen PASI von 3. Klinische Therapieerfolge mit Fumarsäureestern sind erst nach 6-8 Wochen Therapie zu erwarten. Die Verbesserung des Hautzustandes steigert sich mit Dauer der Therapie (Pathirana et al. 2009). Das kann durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt werden, da der Verlauf des medianen PASI mit Fortschreiten der Therapie wieder einen Abfall zeigte. Mit der Therapieerfolgswahrscheinlichkeit von 26% lag es in der Wirksamkeit insgesamt nur hinter den Biologika (außer Etanercept).

Da die Erhebung des DLQI nicht regelmäßig durchgeführt wurde, sind die Daten sehr lückenhaft. Jedoch ist der DLQI in der Fumarsäureestergruppe bei 40 bzw. 42 Patienten angegeben worden, was einer auswertbaren und beurteilbaren Größe entspricht. Nach 16 Wochen lag der DLQI bei 32,5% der Patienten  $\leq 5$ , nach 24 Wochen bei 38% der Patienten. Nach 16 Wochen lag der mediane PASI bei 5. Der DLQI muss auch im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen gesehen werden, welche die Fumarsäureester insbesondere zu Beginn der Behandlung bei vielen Patienten zeigten (Pathirana et al. 2009). Es konnte bei 32,5% der Patienten eine nur noch geringe Beeinflussung der Lebensqualität nach 16 Wochen festgestellt werden. Da die Wirkung der Therapie mit der Behandlungsdauer zunimmt, ist auch der höhere Wert nach 24 Wochen schlüssig. Der mediane PASI lag zu diesem Zeitpunkt bei 3. Die Nebenwirkungen nehmen im Verlauf der Therapie meist ab (Pathirana et al. 2009). Wain et al. 2010 erreichten unter der Therapie mit Fumarsäureestern nach 3 Monaten eine signifikante Senkung des DLQI. Er verringerte sich von anfangs median 10 auf 6,5 nach 3 Monaten. Knapp 40% der Patienten erreichten einen DLQI  $\leq 5$  (Wain et al. 2010). Damit sind die Werte mit denen in dieser Studie vergleichbar. Generell ist der DLQI ein störanfälliges Erhebungsinstrument. Es entsteht mit jeder Beantwortung der 10 Fragen ein Lerneffekt. Ist der Patient mit seiner Therapie noch nicht vollständig zufrieden oder erhofft er sich eine noch stärkere Therapie trotz vielleicht schon guter Therapieergebnisse, und ist er sich der Abhängigkeit der Entscheidung vom Ergebnis des DLQI bewusst, so könnte er vorsätzlich den Fragebogen entsprechend beantworten, dass es zu dieser Entscheidung führe. Auch zeigen an Psoriasis Erkrankte häufig depressive Symptome oder erkranken an einer manifesten Depression (Dowlatsahi et al. 2013). Diese Komorbidität könnte unabhängig vom Hautbefund zu einem hohen DLQI führen (Schmitt und Ford 2007). Ein weiterer Aspekt könnte die mögliche Selektion der Patienten für das Ausfüllen eines DLQI-Fragebogens sein.

In unserer Studie wurden nur bei der Hälfte der mit Fumarsäureester behandelten Patienten ein DLQI erhoben. Bei subjektiv unzufriedenen Patienten lässt sich der Mediziner diese Unzufriedenheit durch den DLQI bestätigen. Daraus entsteht möglicherweise eine Indikation zur Therapieanpassung. Bei subjektiv zufriedenen Patienten wird die Therapie fortgeführt, sodass der DLQI keine direkte Handlung nach sich ziehen würde.

#### **4.4.3. Methotrexat**

Der Ausgangs-PASI bei Patienten unter Methotrexat-Therapie lag bei median 11, was einem mittelhohen Ausgangs-PASI im Vergleich mit den Patienten anderer Medikation entsprach. Nach 16 Wochen reduzierte er sich auf 5, was weiterhin einem mittelhohen PASI im Vergleich zu diesem Zeitpunkt entsprach. Ähnliche absolute Werte erhielten auch Heydendael et al. 2003. Obwohl der PASI nach 16 Wochen verhältnismäßig niedrig war, so war die relative Reduktion eher gering. Daher lag die Therapieerfolgswahrscheinlichkeit nach 16 Wochen bei 6,7% für das starke und 14,3% für das schwache Kriterium. Hier wiederum konnten Heydendael et al. 2003 bei 60% der Patienten nach 16 Wochen eine Reduktion des PASI um 75% erreichen, bei Saurat et al. 2008 waren es 35%. Reich et al. 2011 konnten bei 36% einen PASI75 nach 12 Wochen erreichen. Methotrexat erreicht nur einen langsamen Wirkeintritt (Pathirana et al. 2009). Im Mittel werden 140 Tage benötigt um einen PASI75 unter der Therapie mit Methotrexat zu erreichen (Reich et al. 2011). Dieser langsame Wirkeintritt war im Vergleich der Medikamente, z.B. mit den Biologika oder auch Ciclosporin, deutlich sichtbar. Nach 24 Wochen konnte Methotrexat den medianen PASI von 5 halten und eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 3,3% und 16,7% erreichen. Damit sank die Erfolgswahrscheinlichkeit im Vergleich zur 16. Behandlungswoche sogar ab. Dies war bei keinem anderen Medikament im Vergleich zu diesem Zeitpunkt der Fall. Methotrexat erreichte nicht den medianen PASI von den Fumarsäureestern. Auch konnten mehr Patienten unter Fumarsäureestern einen Therapieerfolg erreichen. Dies zeigte sich auch mit Blick auf den Therapieerfolg insgesamt. Hier waren die Fumarsäureester in der logistischen Regression Methotrexat um fast das Vierfache überlegen ( $p=0,0498$ ,  $OR=3,8$ ). Inzinger et al. 2013 konnten dies in ihrer Studie nicht bestätigen. Sie fanden keine Überlegenheit eines Wirkstoffes über den anderen. Und auch ihre Untersuchungen fanden unter nicht-Studienbedingungen statt. Auch andere Studien konnten keine signifikanten Wirkunterschiede feststellen (Fallah Arani et al. 2011). Jedoch war die Patientengruppe der mit Fumarsäureestern behandelten Patienten war fast dreimal so groß wie die mit Methotrexat

behandelte Gruppe. Um dieses Ergebnis zu überprüfen, müsste eine Kontrolle mit einer einheitlichen Gruppengröße durchgeführt werden.

Methotrexat konnte eine Therapieerfolgswahrscheinlichkeit von 10% und 26,1% für die gesamte Therapiedauer erreichen. Dies liegt unter der Erfolgswahrscheinlichkeit von Ciclosporin, wobei die Überlegenheit von Ciclosporin insgesamt sich nicht als signifikant darstellte. Nach 16 und 24 Behandlungswochen jedoch war Ciclosporin Methotrexat signifikant überlegen ( $p=0,017$ ,  $OR=13,48$  bzw.  $p=0,0031$ ,  $OR=44,33$ ). Hier zeigt Ciclosporin seine Stärke im schnellen Wirkeintritt. Nach 24 Wochen war die Überlegenheit sogar noch größer als nach 16 Wochen. Die bessere Wirksamkeit von Ciclosporin in der frühen Therapiephase konnten auch Flytström et al. 2008 nachweisen. Ciclosporin vermindert die Zytokinproduktion der T-Lymphozyten (Warren und Griffiths 2008). Dies ist ein sehr schnell einsetzender Effekt. Methotrexat vermindert die Aktivierung der Lymphozyten und verändert die Expression der Adhäsionsmoleküle (Johnston et al. 2005). Letztlich induziert es eine Apoptose der T-Lymphozyten (Genestier et al. 1998). Dieser Effekt benötigt mehr Zeit, um sich im gesamten Umfang zu entfalten. Insgesamt konnte aber keine Überlegenheit eines Medikaments über das andere gezeigt werden. Dies bestätigt auch die bisherige Studienlage (Heydendael et al. 2003).

#### **4.4.4. Acitretin**

Acitretin schnitt von allen Medikamenten am schlechtesten ab. Der Therapieerfolg insgesamt, wie auch nach 16 und 24 Wochen, lag bei 0%. Damit konnte keiner der Patienten einen Therapieerfolg, weder im schwachen noch im starken Kriterium, erreichen. Geiger 2003 beschreibt ein Erreichen eines PASI75 von 34% nach 12 Wochen. Kragballe et al. 1989 konnten nach 12 Wochen eine PASI-Reduktion von 70-75% erreichen. Die Patientenzahl derer, die mit Acitretin behandelt wurden, lag bei 6. Diese äußerst geringe Anzahl lässt die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt beurteilen.

Acitretin war das einzige Medikament, welches keinen medianen PASI von 5 oder darunter erreichen konnte. Möglicherweise auch daher zeigte es die geringste mittlere Behandlungsdauer mit knapp 28 Wochen. Die geringe Anzahl an Patienten, welche auf die Therapie mit Retinoiden eingestellt wurden, ist mit dem ungünstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil zu vereinbaren. Wegen seiner starken Teratogenität ist es nur mit Einschränkungen für Frauen im gebärfähigen Alter geeignet. Dieser Effekt hält auch noch 3 Jahre nach Absetzen der Therapie an (Menter et al. 2009). Aber auch andere Nebenwirkungen wie Cheliitis, Haarverlust oder Hypertriglyceridämie treten in unterschiedlichem Umfang bei



fast allen Patienten auf (Menter et al. 2009). Die Hypertriglyceridämie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung oder Förderung einer Atherosklerose, welche bei den häufig komorbiden Patienten weitere Probleme mit sich bringt. Daher muss insbesondere eine längere Therapie mit Retinoiden wie Acitretin eng überwacht werden (Vahlquist 1992). Acitretin ist daher nur für wenige Patienten die optimale Therapieauswahl.

#### **4.4.5. Biologika**

Biologika sind neue, biotechnologisch hergestellte Medikamente. Derzeit sind drei TNF $\alpha$ -Antagonisten und ein IL-12/-23p40-Antagonist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassen.

Biologika werden nach der Leitlinie erst als Zweitlinientherapie eingesetzt, wenn herkömmliche Medikamente keine ausreichende Wirkung zeigten oder Kontraindikationen bestanden (Pathirana et al. 2009). Die Kosten für die Therapie sind hoch. Nur ca. 5% der Psoriasispatienten werden mit Biologika behandelt, doch sie verursachen 67% der gesamten Kosten (Mustonen et al. 2013). Jedoch konnten Wu et al. 2012 nachweisen, dass die Therapie mit Biologika das Herzinfarkttrisiko um bis zu 50% gegenüber topischer Therapie senken kann. Eine effektive Krankheitskontrolle vermindert nicht nur die Hauterscheinungen, sondern auch die Komorbidität und damit letztlich auch die Mortalität.

- **Etanercept**

Die mit Biologika behandelten Patienten sind meist sehr schwer betroffen und erhielten häufig diverse Vortherapien. Sie wiesen die höchsten medianen PASI zu Beginn der Therapie auf. Mit einem PASI von 20 zeigte Infliximab den höchsten Ausgangswert. Adalimumab folgte mit knapp 17, vor Ustekinumab mit 12. Nur Etanercept zeigte mit einem medianen PASI von 8 einen recht niedrigen Ausgangswert. Insgesamt war es sogar der zweitniedrigste im Vergleich. Als Erklärung für diesen niedrigen Ausgangswert könnte der langsame Wirkeintritt dienen. Im Vergleich unter den Biologika wirkt Etanercept eher langsam (Nast et al. 2012). Die Wirkung auf Gelenksbeschwerden prägt sich rasch aus, wobei das Hautansprechen sich träger verhält. So würde einem hochakuten Patienten mit einem hohen PASI eher ein anderes Biologikum oder Ciclosporin verordnet werden, um eine schnelle Besserung zu erlangen. In einer Studie von Gottlieb et al. 2003 konnten 30% der Patienten eine Reduktion des PASI um 75% nach 12 Wochen erreichen. Bei Leonardi et al. 2003 erreichten zwischen 14% und 49% je nach Dosis einen PASI75

nach 12 Wochen. In unserer Studie erreichten 16,7% der mit Etanercept behandelten Patienten einen Therapieerfolg nach 16 Wochen. Infliximab, Ustekinumab und Adalimumab konnten alle mindestens 30% Erfolgswahrscheinlichkeit nach 16 Wochen vorweisen. Der mediane PASI von Etanercept lag dabei noch über 5. Nach 24 Wochen verblieb der Therapieerfolg auf diesem Wert, insgesamt war er sogar noch geringer. Insgesamt war die Erfolgswahrscheinlichkeit mit 5,6% für das starke Erfolgskriterium und 12,5% für das schwache Erfolgskriterium nach Acitretin das zweitschlechteste Ergebnis im Vergleich. Ineffektivität der Therapie ist der häufigste Grund für Therapieabbrüche (Esposito et al. 2013, Du Pan et al. 2009). Etanercept zeigte im Therapieverlauf eine wieder ansteigende Tendenz des Hautbefundes. Dies war vor allem ab der 76. Behandlungswoche zu sehen. Etanercept ist strukturell ein Fusionsprotein und kein monoklonaler Antikörper. Daher gilt es als gering immunogen. In der Literatur wird die Gefahr der Bildung neutralisierender Antikörper gegen Etanercept als besonders gering beschrieben (Cozzani et al. 2013). Die Bildung neutralisierender Antikörper als Erklärung für das sekundäre Therapieversagen ist daher unwahrscheinlich. Werden dennoch Antikörper gegen Etanercept gebildet, so haben diese nach bisheriger Erkenntnis keinen Einfluss auf das klinische Therapieansprechen (Hsu et al. 2013).

Weibliche Patienten wiesen in dieser Studie eine höhere Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg auf als männliche ( $p=0,0051$ ,  $OR=6,370$ ). Der Anteil weiblicher Patienten war gerade in der Etanercept-Gruppe mit 44% besonders hoch, was daher eine höhere Erfolgsrate hätte unterstützen können. Somit ist kein offensichtlicher Grund für den geringen Therapieerfolg erkennbar.

Obwohl Etanercept nur geringe Therapieerfolge erreichen konnte, wurde es im Vergleich häufig verordnet. Ein Grund hierfür kann das günstige Nebenwirkungsprofil sein. Die Anwendung ist im Vergleich relativ sicher (Aaltonen et al. 2012, Pathirana et al. 2009). Es weist nur wenige Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf und kann durch eine diskontinuierliche Gabe kostengünstiger und weniger belastend für den Patienten verabreicht werden.

- **Infliximab**

Infliximab ist das zur Zeit schnellste und von der Wirkung stärkste Medikament in der Psoriasis-therapie (Mrowietz und Schmid-Ott 2012). Dazu passend wies die mit Infliximab behandelte Gruppe mit einem medianen PASI von 20 den höchsten

Ausgangswert auf. Es senkte den PASI rasch, blieb aber hinter den Therapieerfolgswahrscheinlichkeiten von Ustekinumab und Adalimumab zurück.

Die Streuung um den medianen PASI war bei Infliximab besonders groß. Dies deutet auf eine große Heterogenität der Behandlungsgruppe hin. Infliximab wird gewichtsadaptiert dosiert (Nast et al. 2012, Pathirana et al. 2009). Daher eignet sich die Therapie mit Infliximab bei Adipositas besser als mit anderen fest dosierten Biologika (Bhalme et al. 2013). In einer Studie von Reich et al. 2005 konnten nach 10 Wochen Therapie 80% der Patienten einen PASI75 erreichen. Bei Gottlieb et al. 2004 erreichten abhängig von der Dosierung zwischen 72% und 88% einen PASI75 nach 10 Wochen. In unserer Studie konnten 33% der mit Infliximab behandelten Patienten nach 16 Wochen einen PASI75 erreichen. Nach 24 Wochen waren es weiterhin 33%. Es war zu diesem Zeitpunkt Fumarsäureester in Bezug auf Erfüllung des schwachen Erfolgskriteriums unterlegen ( $p=0,0398$ ,  $OR=0,191$ ). Auch lag dieser Wert hinter dem von Ciclosporin (44%), Adalimumab (47%) und Ustekinumab (75%). In der Untersuchung von Hetland et al. 2010 war eine ähnliche Tendenz zu erkennen. Auch in dieser Arbeit war die Wirksamkeit von Infliximab gegenüber der von Adalimumab nach 24 Wochen deutlich geringer. Bito et al. 2013 hingegen konnten eine zügigere Wirksamkeit und ein höheres Therapieansprechen von Infliximab nachweisen.

Insgesamt war die Therapieerfolgswahrscheinlichkeit von Infliximab geringer als die von Ustekinumab und Adalimumab. Dies war trotz der im Schnitt hohen Ausgangswerte der mit Infliximab behandelten Patienten der Fall. Wie im vorigen beschrieben, lassen sich ausgeprägte Hautbefunde durch den Erhebungsalgorithmus des PASI leichter stark reduzieren und damit kann auch leichter ein PASI75 erreicht werden. Auch war in dieser Studie ein signifikanter Einfluss vom Ausgangs-PASI auf den Therapieerfolg nachweisbar ( $OR=1,113$ ,  $p=0,003$ ).

Auch das drug survival war mit 6,7% bei Infliximab geringer als bei Adalimumab und Ustekinumab. Es war zudem das geringste drug survival im Vergleich. Du Pan et al. 2009 konnten höhere Therapieabbruchraten für Infliximab nachweisen. Gründe hierfür waren häufig Wirkverlust, Arzneimittelnebenwirkungen sowie Infusionsreaktionen. Die Arzneimittelnebenwirkungen führten aber nicht häufiger zum Therapieabbruch als bei anderen Biologika (Du Pan et al. 2009). Jedoch war das Risiko für Nebenwirkungen bei Infliximab erhöht.

Auffällig bei Infliximab war auch der Verlauf des medianen PASI über die Zeit. Es war nach anfänglich starkem Abfall der Werte im Verlauf wieder ein Ansteigen zu

erkennen. Als Erklärung für das sekundäre Therapieversagen könnte die Antikörperbildung gegen Infliximab dienen. Die Zahlen der Patienten, die Antikörper gegen Infliximab entwickeln, werden je nach Studie zwischen 5% und 50% angegeben (Bito et al. 2013, Hsu et al. 2013, Mok et al. 2013). Patienten mit anti-drug-antibodies gegen Infliximab wiesen geringere Medikamentenspiegel im Blut auf und sprachen abhängig vom Titer der Antikörper auf die Therapie nicht mehr ausreichend an (Bito et al. 2013, Mok et al. 2013). Bei Patienten mit hohen Antikörpertitern konnte die Therapie keinen Effekt mehr erreichen. Da Infliximab nur alle 8 Wochen verabreicht wird, reicht die Konzentration mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Verabreichung nicht mehr aus um trotz der anti-drug-antibodies noch eine Effektivität zu erreichen (Bito et al. 2013). Als Möglichkeit zur Prophylaxe und Reduktion der Entwicklung von anti-drug-antibodies ist die gleichzeitige Gabe von Methotrexat. Mok et al. 2013 konnten einen angedeuteten protektiven Effekt zur Bildung von Antikörpern bei der gleichzeitigen Gabe von Methotrexat und Infliximab nachweisen. Jedoch ist wegen der höheren Immunsuppression das Risiko an schweren Infektionen zu erkranken in Kombination mit Methotrexat erhöht (Y. F. Chen et al. 2006).

- Adalimumab

Adalimumab wird, wie die übrigen Biologika auch, besonders bei schwer betroffenen Patienten eingesetzt, bei denen ein zügiger Wirkeintritt nötig ist. Diesen zeigte Adalimumab auch in unserer Studie. In einer Studie von Gordon et al. 2006 konnten abhängig von der Dosierung zwischen 53% und 80% der Patienten nach 12 Wochen einen PASI75 erreichen. Die mit Adalimumab behandelten Patienten wiesen den zweithöchsten medianen PASI zu Therapiebeginn auf. Es senkte den PASI nach 16 Wochen auf unter 5 und hielt ihn anschließend, anders als Infliximab, über den gesamten Beobachtungszeitraum auf diesem Niveau, ohne ein erneutes Ansteigen zu zeigen. Es zeigte sogar im Therapieverlauf eine Tendenz zur weiteren Senkung des PASI. Dies zeigt sich passend zur langen Therapiedauer. Sie war mit im Mittel 67 Wochen (Median 90 Wochen) die mit Abstand längste Therapiedauer aller Wirkstoffe. Da es sich bei Adalimumab auch um einen immunogenen Antikörper handelt, können auch gegen Adalimumab vom Immunsystem Antikörper gebildet werden. Anders als bei Infliximab können auch Patienten, die hohe Titer von Antikörpern gegen Adalimumab entwickelt haben, trotzdem gut auf die Therapie ansprechen (Bito et al. 2013). Häufig ist jedoch die Wirksamkeit herabgesetzt (Hsu et al. 2013). Obwohl sich

Antikörper gegen Adalimumab schon früh in der Therapie entwickeln, erreichen sie erst nach einiger Zeit Titer, die ausreichen, um die Wirkung der Therapie zu reduzieren (van Schouwenburg et al. 2013). Durch den mit zwei Wochen kurzen Intervallzyklus übertrifft der Titer von Adalimumab den Titer der anti-drug-antibodies und kann damit noch eine Wirkung erreichen (Bito et al. 2013). Aber auch bei Adalimumab kann die Kombination mit Methotrexat einer Antikörperbildung vorbeugen (Bito et al. 2013).

Adalimumab zeigte sich im Vergleich mit Methotrexat in der Wirksamkeit nach 24 Wochen und insgesamt überlegen ( $p=0,014$ ,  $OR=17,595$ , bzw.  $p=0,0341$ ,  $OR=5,717$ ). Diese Überlegenheit konnten auch Saurat et al. 2008 nachweisen. In ihrer Studie konnten knapp 80% der mit Adalimumab behandelten Patienten nach 16 Wochen einen PASI75 erreichen, bei Methotrexat waren es nur 35%.

Adalimumab ist ein insgesamt gut verträgliches Medikament, welches hochpotent gegen die Entzündungsreaktion bei der Psoriasis wirkt. Nebenwirkungen, wie z.B. Injektionsreaktionen und Infektionen (v.a. der Atemwege) zeigen sich häufiger bei älteren Patienten (Pathirana et al. 2009). Durch engmaschige Kontrollen durch den behandelnden Arzt können diese Nebenwirkungen jedoch häufig frühzeitig erkannt und behandelt werden.

- Ustekinumab

Es handelt sich bei Ustekinumab, anders als bei den anderen Biologika, um einen IL-12/23-Antagonisten, welcher erst seit dem Jahre 2009 für die Therapie der Psoriasis zugelassen ist. Daher ist die Datenlage deutlich geringer als bei den im Vorherigen genannten Wirkstoffen.

Ustekinumab erreichte mit 75% die höchste Therapieerfolgswahrscheinlichkeit aller Medikamente im Vergleich. X. Zhu et al. 2013 konnten bei 82% der Patienten nach 12 Wochen einen PASI75 erreichen, bei Tsai et al. 2011 waren es 67%. Diese Zahlen sind daher mit dem Ergebnis unserer Studie vergleichbar. Das Therapieansprechen verlief sehr zügig, so dass es bereits nach 16 Wochen bei 75% der Patienten zum Therapieerfolg führte. Damit war es der Wirksamkeit von Fumarsäureestern ( $p=0,0247$ ,  $OR=7,319$ ,  $KI=1,289-41,556$ ) und Methotrexat ( $p=0,0016$ ,  $OR=27,81$ ,  $KI=3,537-218,686$ ) als first-line-Medikamente zu allen Zeitpunkten deutlich überlegen. Die Fallzahl ist bei Ustekinumab jedoch deutlich geringer als bei den

Fumarsäureestern und Methotrexat. Auch hier wäre eine weitere Untersuchung mit gleich großen Patientengruppen zum Vergleich sinnvoll.

Ustekinumab konnte den geringsten medianen PASI im Vergleich erreichen. Es zeigte auch eine nur minimale Streuung um diesen Wert. Damit konnten alle mit Ustekinumab behandelten Patienten unabhängig vom Ausgangswert den PASI auf ein ähnlich niedriges Niveau senken. Diesen Wert konnte Ustekinumab auch über den gesamten Behandlungszeitraum annähernd halten. Auch Kimball et al. konnten nach 3 und 5 Jahren Behandlungszeitraum nachweisen, dass Ustekinumab das initiale klinische Ansprechen konstant halten konnte (Kimball et al. 2013, Kimball et al. 2012). Zudem weist Ustekinumab eine gute Verträglichkeit auf. Auftretende Nebenwirkungen sind häufig Infektionen, welche jedoch meist mild verlaufen und nicht zu einem Therapieabbruch führen (Kimball et al. 2012). Günstig ist auch die gewichtsadaptierte Dosierung. Die übliche Dosierung von 45 mg wird s.c. alle 12 Wochen verabreicht. Bei einem Gewicht von 100 kg oder weniger lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von 45 mg oder 90 mg erkennen (Lebwohl et al. 2010). Bei einem Gewicht von über 100 kg erreichen jedoch mit 90 mg ca. 20% mehr Patienten einen PASI75 als mit nur 45 mg. Daher wird eine Verdoppelung der Dosis ab 100 kg Körpergewicht empfohlen (Lebwohl et al. 2010, Scanlon et al. 2009).

Die mit Ustekinumab behandelten Patienten waren mit 60 Jahren die im Durchschnitt ältesten im Vergleich. Piaserico et al. 2013 konnten eine sehr gute Wirksamkeit von Ustekinumab bei Patienten über 65 Jahren zeigen. Es erreichte sogar bei 100% der Patienten einen PASI75 nach 12 Wochen. Damit zeigt es sich auch in der Behandlung älterer Patienten besonders wirksam.

#### **4.5. Therapiewechsel**

Der Europäische Konsensus aus dem Jahre 2010 stellt auch eine Therapieleitlinie zur Indikation von Therapiewechseln bei der systemischen Behandlung der Psoriasis dar. In dieser Studie wurde überprüft, inwieweit der Konsensus bereits in der Praxis umgesetzt wurde. Nach 16 Wochen fanden 13,8% (durch Verfehlen des starken Erfolgskriteriums) bzw. 19% (durch Verfehlen des schwachen Kriteriums) der Therapiewechsel konform des Konsensus statt. Bei 86% bzw. 81% der Patienten mit einem Therapieversagen nach 16

Wochen fand kein Therapiewechsel statt. Damit war die Quote der Therapiewechsel bei Therapieversagen nach 16 Wochen gering.

Nach 24 Wochen fanden 18,8% bzw. 25,5% der Therapiewechsel konform des Konsensus statt. Zu diesem Zeitpunkt war der Therapiewechsel auch mit dem Nichterreichen beider Kriterien signifikant assoziiert. Somit steigerte sich der Anteil an Therapiewechseln konform des Konsensus nach 24 Wochen verglichen mit dem Wert nach 16 Wochen. Dennoch verblieben 81% bzw. 74,5% der Patienten trotz Therapieversagens nach 24 Wochen bei ihrer Therapie. Diese Zahlen sind verglichen mit den Therapiewechseln sehr hoch. Patienten verbleiben häufig zu lange bei einer nicht effektiv genug wirkenden Therapie (Mrowietz et al. 2011). Die weiterhin hohe Krankheitsaktivität führt auch zur Unzufriedenheit bei den Patienten. Krueger et al. 2001 beschrieben, dass 78% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis unzufrieden mit der Wirkung ihrer Therapie waren.

Da die in der Studie enthaltenen Patienten teilweise vor und teilweise nach Einführung des Konsensus behandelt wurden, ist keine Aussage darüber zu treffen, ob sich mit der Einführung des Konsensus eine Änderung im Verhalten bei Therapieversagen eingestellt hat. Die dennoch hohen Zahlen von Nichtwechslern unter Therapieversagern zeigt jedoch, dass Handlungsbedarf bei der Versorgung von Patienten mit Therapieversagen bestand. Die Umsetzung des Konsensus hilft gerade die Patienten mit einem Therapieversagen besser zu behandeln.

## 5. Zusammenfassung

Psoriasis ist eine chronische, entzündliche Systemerkrankung, die sich vor allem an der Haut und an Gelenken ausprägt. Bei hoher Krankheitsaktivität führt die systemische Entzündung zu weiterer Komorbidität. Daher ist es von entscheidender Bedeutung die Krankheitsaktivität gering zu halten. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis sollen daher mit systemischen Therapeutika behandelt werden. 2010 wurden in einem Europäischen Konsensus Therapieziele und Indikationen zum Therapiewechsel bei nicht ausreichender Wirksamkeit entwickelt, um die Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu verbessern und Therapiewechsel zu vereinfachen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die entwickelten Therapieziele in ihrer praktischen Umsetzung zu überprüfen und systemisch verabreichte Medikamente in ihrer Wirksamkeit und Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg zu vergleichen. Eine genaue Kenntnis der Wirksamkeit von Medikamenten in der alltäglichen Praxis vereinfacht die Auswahl der am besten für den individuellen Patienten geeigneten Therapie.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den Patientenakten des separat geführten Psoriasis-Registers der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel, der Christian-Albrechts-Universität. Es wurden insgesamt 1014 Patienten überprüft und davon 199 Patienten selektiert, die zwischen den Jahren 2006 und 2012 in der Klinik in ambulanter Behandlung waren und eine systemische Therapie zur Behandlung einer Psoriasis vulgaris erhielten. Dabei musste zwingend der Zeitpunkt des Therapiebeginns und ein Ausgangs-PASI dokumentiert sein. Der PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ist ein Instrument zur Messung des Schweregrads der Psoriasis. Er bewertet die Rötung, Erhabenheit, Schuppung und die Größe der betroffenen Fläche und ist damit ein Maß für die Krankheitsschwere.

Der Vergleich der einzelnen Medikamente erfolgte anhand ihrer Möglichkeit einen Therapieerfolg zu erlangen, durch Erfüllung des starken und schwachen Therapieerfolgskriteriums (Reduktion des PASI  $\geq 75\%$  im Vergleich zum Ausgangs-PASI, bzw. Reduktion des PASI  $\geq 50\%$ , aber  $< 75\%$  im Vergleich zum Ausgangs-PASI und DLQI  $\leq 5$ ). Überprüft wurde der Therapieerfolg 16 und 24 Wochen nach Therapiebeginn sowie auf die gesamte Behandlungsdauer betrachtet.

Die Medikamentengruppe der therapeutischen Antikörper (Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab) zeigte den größten Therapieerfolg. Sie senkten den medianen PASI am stärksten. Ustekinumab erreichte dabei mit einem medianen PASI von 2 den niedrigsten Wert



im Vergleich und konnte diesen über den gesamten Beobachtungszeitraum annähernd konstant halten. Ciclosporin wies ein ähnlich schnelles Therapieansprechen wie die Biologika auf. Die Fumarsäureester zeigten einen langsamen Wirkeintritt, waren aber insgesamt das bestwirksamste Nicht-Biologikum. Im direkten Vergleich waren Ustekinumab, Adalimumab und Fumarsäureester der Wirkung von Methotrexat überlegen. Methotrexat war der am häufigsten kombinierte Wirkstoff, wenn eine Therapie aus zwei systemisch verabreichten Medikamenten angewandt wurde. Gründe für die Anwendung einer systemischen Kombinationstherapie waren besonders die Prävention der Bildung von anti-drug-antibodies und Verhinderung von Infusionsreaktionen bei Infliximab.

Die Krankheitsschwere zu Beginn der Behandlung (Ausgangs-PASI) hatte Einfluss auf den Therapieerfolg. Je höher der PASI zu Beginn der Therapie war, desto größer war auch die Wahrscheinlichkeit auf einen Therapieerfolg. Kein signifikanter Zusammenhang mit dem Therapieerfolg zeigte sich bei den Einflussgrößen Body-Mass-Index und Nikotinkonsum. Im Vergleich der Geschlechter konnten weibliche Patienten mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit einen Therapieerfolg erreichen als männliche.

Insgesamt wurden 86 Therapiewechsel dokumentiert, davon fanden 66% innerhalb der ersten 5 Kontrolltermine statt. Von den Patienten mit Therapiewechseln wechselten 95% nur 1 bis maximal 2 Mal innerhalb des Beobachtungszeitraums den Wirkstoff. 16 Wochen nach Therapiebeginn wechselten 14% bzw. 19% der Patienten aufgrund von Therapieversagen die Therapie, nach 24 Wochen waren es 19% bzw. 26%. Damit war ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieversagen und Therapiewechsel nachzuweisen. Bei über 80% der Patienten fand jedoch trotz Therapieversagens kein Wechsel statt, der den Empfehlungen des Europäischen Konsensus entsprach.

Diese Studie zeigt, dass die systemisch verabreichten Medikamente in der Praxis teilweise starke Unterschiede im Wirkeintritt und Therapieansprechen zeigen. Durch Kenntnis ihrer Charakteristika kann jeder Patient individuell mit einer geeigneten Therapie behandelt werden. Bei nicht ausreichender Besserung der Krankheitsaktivität sollte eine Empfehlung wie der Europäische Konsensus die Entscheidung für einen Therapiewechsel unterstützen. Diese Kombination hilft die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis in der Praxis effektiv zu unterstützen und zu verbessern.

## 6. Literaturverzeichnis

- AALTONEN KJ, VIRKKI LM, MALMIVAARA A, KONTTINEN YT, NORDSTROM DC, BLOM M (2012): Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*; 7(1): e30275.
- ABD EL-KADER M, AL-JIFFRI O, ASHMAWY E (2013): Impact of weight loss on markers of systemic inflammation in obese Saudi children with asthma. *Afr Health Sci*; 13(3): 682-688.
- ABEL EA, DICICCO LM, ORENBERG EK, FRAKI JE, FARBER EM (1986): Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*; 15(5 Pt 1): 1007-1022.
- AHLEHOFF O, GISLASON GH, CHARLOT M, JORGENSEN CH, LINDHARDSEN J, OLESEN JB, ABILDSTROM SZ, SKOV L, TORP-PEDERSEN C, HANSEN PR (2011): Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*; 270(2): 147-157.
- AICHER A, HEESCHEN C, MOHAUPT M, COOKE JP, ZEIHNER AM, DIMMELER S (2003): Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation*; 107(4): 604-611.
- ALTMAYER P, HARTWIG R, MATTHES U (1996): Efficacy and safety profile of fumaric acid esters in oral long-term therapy with severe treatment refractory psoriasis vulgaris. A study of 83 patients. *Hautarzt*; 47(3): 190-196.
- ALTMAYER PJ, MATTHES U, PAWLAK F, HOFFMANN K, FROSCHE PJ, RUPPERT P, WASSILEW SW, HORN T, KREYSEL HW, LUTZ G, ET AL. (1994): Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol*; 30(6): 977-981.
- ANDRESSEN C, HENSELER T (1982): Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt*; 33(4): 214-217.
- ARMSTRONG AW, ARMSTRONG EJ, FULLER EN, SOCKOLOV ME, VOYLES SV (2011): Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*; 165(6): 1162-1168.
- ARMSTRONG AW, HARSKAMP CT, DHILLON JS, ARMSTRONG EJ (2013): Psoriasis and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Dermatol*; 170(2): 304-314.
- AUGUSTIN M, GLAESKE G, RADTKE MA, CHRISTOPHERS E, REICH K, SCHAFER I (2010): Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*; 162(3): 633-636.
- AUSPITZ CH (1870): Über das Verhältnis der Oberhaut zur Papillarschicht, insbesondere bei pathologischen Zuständen der Haut. *Ach Dermatol Syph*; 2: 24-58.
- BARTELDS GM, KRIECKAERT CL, NURMOHAMED MT, VAN SCHOUWENBURG PA, LEMS WF, TWISK JW, DIJKMANS BA, AARDEN L, WOLBINK GJ (2011): Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *Jama*; 305(14): 1460-1468.
- BAUGHMAN R, SOBEL R (1971): Psoriasis, stress, and strain. *Arch Dermatol*; 103(6): 599-605.
- BAZ K, CIMEN MY, KOKTURK A, YAZICI AC, ESKANDARI G, IKIZOGLU G, API H, ATIK U (2003): Oxidant / antioxidant status in patients with psoriasis. *Yonsei Med J*; 44(6): 987-990.

- BHALME M, SHARMA A, KELD R, WILLERT R, CAMPBELL S (2013): Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 25(5): 543-549.
- BHUTANI T, PATEL T, KOO B, NGUYEN T, HONG J, KOO J (2013): A prospective, interventional assessment of psoriasis quality of life using a nonskin-specific validated instrument that allows comparison with other major medical conditions. *J Am Acad Dermatol*; 69(2): e79-88.
- BITO T, NISHIKAWA R, HATAKEYAMA M, KIKUSAWA A, KANKI H, NAGAI H, SARAYAMA Y, IKEDA T, YOSHIZAKI H, SETO H, ADACHI A, HORIKAWA T, OKA M, NISHIGORI C (2013): Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*; 170(4): 922-929.
- BIYIK I, NARIN A, BOZOK MA, ERGENE O (2006): Echocardiographic and clinical abnormalities in patients with psoriasis. *J Int Med Res*; 34(6): 632-639.
- BOEHNCKE S, THACI D, BESCHMANN H, LUDWIG RJ, ACKERMANN H, BADENHOOP K, BOEHNCKE WH (2007): Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*; 157(6): 1249-1251.
- BRANDRUP F, HOLM N, GRUNNET N, HENNINGSEN K, HANSEN HE (1982): Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol*; 62(3): 229-236.
- BRENAUT E, HORREAU C, POUPLARD C, BARNETCHE T, PAUL C, RICHARD MA, JOLY P, LE MAITRE M, ARACTINGI S, AUBIN F, CRIBIER B, JULLIEN D, ORTONNE JP, MISERY L (2013): Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27 Suppl 3: 30-35.
- CHEN YF, JOBANPUTRA P, BARTON P, JOWETT S, BRYAN S, CLARK W, FRY-SMITH A, BURLS A (2006): A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*; 10(42): 1-229.
- CHEN YJ, WU CY, SHEN JL, CHU SY, CHEN CK, CHANG YT, CHEN CM (2008): Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*; 144(12): 1571-1575.
- CHRISTOPHERS E (2001): Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*; 26(4): 314-320.
- COLOMBO MD, CASSANO N, BELLIA G, VENA GA (2013): Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *ScientificWorldJournal*; 2013: 805705.
- COZZANI E, BURLANDO M, PARODI A (2013): Detection of antibodies to anti-TNF agents in psoriatic patients: a preliminary study. *G Ital Dermatol Venereol*; 148(2): 171-174.
- CURRAN SA, FITZGERALD OM, COSTELLO PJ, SELBY JM, KANE DJ, BRESNIHAN B, WINCHESTER R (2004): Nucleotide sequencing of psoriatic arthritis tissue before and during methotrexate administration reveals a complex inflammatory T cell infiltrate with very few clones exhibiting features that suggest they drive the inflammatory process by recognizing autoantigens. *J Immunol*; 172(3): 1935-1944.
- DOWLATSHAHI EA, WAKKEE M, ARENDS LR, NIJSTEN T (2013): The Prevalence and Odds of Depressive Symptoms and Clinical Depression in Psoriasis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*; 134(6): 1542-1551.
- DU PAN SM, DEHLER S, CIUREA A, ZISWILER HR, GABAY C, FINCKH A (2009): Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 61(5): 560-568.

- DUBERTRET L, MROWIETZ U, RANKI A, VAN DE KERKHOF PC, CHIMENTI S, LOTTI T, SCHAFER G (2006): European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *Br J Dermatol*; 155(4): 729-736.
- DUFFY DL, SPELMAN LS, MARTIN NG (1993): Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol*; 29(3): 428-434.
- EMRE S, METIN A, DEMIRSEREN DD, KILIC S, ISIKOGLU S, EREL O (2012): The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(3): e370-375.
- ESPOSITO M, GISONDI P, CASSANO N, FERRUCCI G, DEL GIGLIO M, LOCONSOLE F, GIUNTA A, VENA GA, CHIMENTI S, GIROLOMONI G (2013): Survival rate of antitumour necrosis factor-alpha treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol*; 169(3): 666-672.
- FAERBER L, BRAEUTIGAM M, WEIDINGER G, MROWIETZ U, CHRISTOPHERS E, SCHULZE HJ, MAHRLE G, MEFFERT H, DRECHSLER S (2001): Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol*; 2(1): 41-47.
- FALLAH ARANI S, NEUMANN H, HOP WC, THIO HB (2011): Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol*; 164(4): 855-861.
- FARBER EM, NALL ML (1974): The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica*; 148(1): 1-18.
- FARBER EM, NALL ML (1998). Epidemiology: natural history and genetics. In: Roenigk HH & Maibach HI (eds.) *Psoriasis*. 3 ed: 107-158. New York: Marcel Dekker.
- FARBER EM, NALL ML, WATSON W (1974): Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol*; 109(2): 207-211.
- FELDMAN SR, KRUEGER GG (2005): Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*; 64 Suppl 2: ii65-68; discussion ii69-73.
- FINLAY AY (2005): Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*; 152(5): 861-867.
- FINLAY AY, KHAN GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*; 19(3): 210-216.
- FINZI AF (1996): Individualized short-course cyclosporin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol*; 135 Suppl 48: 31-34.
- FLYTSTRÖM I, STENBERG B, SVENSSON A, BERGBRANT IM (2008): Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*; 158(1): 116-121.
- FORTES C, MASTROENI S, LEFFONDRE K, SAMPOGNA F, MELCHI F, MAZZOTTI E, PASQUINI P, ABENI D (2005): Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*; 141(12): 1580-1584.
- FORTUNE DG, RICHARDS HL, KIRBY B, MCELHONE K, MARKHAM T, ROGERS S, MAIN CJ, GRIFFITHS CE (2003): Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol*; 139(6): 752-756.
- FREDRIKSSON T, PETTERSSON U (1978): Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*; 157(4): 238-244.
- GASTON L, LASSONDE M, BERNIER-BUZZANGA J, HODGINS S, CROMBEZ JC (1987): Psoriasis and stress: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*; 17(1): 82-86.
- GEIGER JM (2003): Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett*; 8(4): 1-3, 7.

- GELFAND JM, GLADMAN DD, MEASE PJ, SMITH N, MARGOLIS DJ, NIJSTEN T, STERN RS, FELDMAN SR, ROLSTAD T (2005): Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*; 53(4): 573.
- GELFAND JM, NEIMANN AL, SHIN DB, WANG X, MARGOLIS DJ, TROXEL AB (2006): Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*; 296(14): 1735-1741.
- GENESTIER L, PAILLOT R, FOURNEL S, FERRARO C, MIOSSEC P, REVILLARD JP (1998): Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest*; 102(2): 322-328.
- GERDES S, ROSTAMI-YAZDI M, MROWIETZ U (2011): Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*; 20(2): 81-87.
- GERDES S, ZAHL VA, WEICHENTHAL M, MROWIETZ U (2010): Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology*; 220(1): 38-43.
- GISONDI P, DEL GIGLIO M, DI FRANCESCO V, ZAMBONI M, GIROLOMONI G (2008): Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr*; 88(5): 1242-1247.
- GISONDI P, GIROLOMONI G, SAMPOGNA F, TABOLLI S, ABENI D (2005): Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol*; 15(4): 279-283.
- GOLPOUR M, HOSSEINI SH, KHADEMLOO M, GHASEMI M, EBADI A, KOOHKAN F, SHAHMOHAMMADI S (2012): Depression and Anxiety Disorders among Patients with Psoriasis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Dermatol Res Pract*; 2012: 381905.
- GORDON KB, LANGLEY RG, LEONARDI C, TOTH D, MENTER MA, KANG S, HEFFERNAN M, MILLER B, HAMLIN R, LIM L, ZHONG J, HOFFMAN R, OKUN MM (2006): Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*; 55(4): 598-606.
- GOTTLIEB AB (2005): Psoriasis: emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*; 4(1): 19-34.
- GOTTLIEB AB, EVANS R, LI S, DOOLEY LT, GUZZO CA, BAKER D, BALA M, MARANO CW, MENTER A (2004): Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*; 51(4): 534-542.
- GOTTLIEB AB, MATHESON RT, LOWE N, KRUEGER GG, KANG S, GOFFE BS, GASPARI AA, LING M, WEINSTEIN GD, NAYAK A, GORDON KB, ZITNIK R (2003): A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*; 139(12): 1627-1632.
- GUDJÓNSSON JE, KÁRASON A, ANTONSDÓTTIR AA, RÚNARSDÓTTIR EH, GULCHER JR, STEFÁNSSON K, VALDIMARSSON H (2002): HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol*; 118(2): 362-365.
- HÄGG D, ERIKSSON M, SUNDSTRÖM A, SCHMITT-EGENOLF M (2013): The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One*; 8(5): e63619.
- HAN C, LOFLAND JH, ZHAO N, SCHENKEL B (2011): Increased prevalence of psychiatric disorders and health care-associated costs among patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*; 10(8): 843-850.

- HANAUER SB, FEAGAN BG, LICHTENSTEIN GR, MAYER LF, SCHREIBER S, COLOMBEL JF, RACHMILEWITZ D, WOLF DC, OLSON A, BAO W, RUTGEERTS P (2002): Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*; 359(9317): 1541-1549.
- HARDER J, SCHRÖDER JM (2005): Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol*; 77(4): 476-486.
- HENSELER T, CHRISTOPHERS E (1995): Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*; 32(6): 982-986.
- HETLAND ML, CHRISTENSEN IJ, TARP U, DREYER L, HANSEN A, HANSEN IT, KOLLERUP G, LINDE L, LINDEGAARD HM, POULSEN UE, SCHLEMMER A, JENSEN DV, JENSEN S, HOSTENKAMP G, OSTERGAARD M (2010): Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*; 62(1): 22-32.
- HEYDENDAEL VM, SPULS PI, OPMEER BC, DE BORGIE CA, REITSMA JB, GOLDSCHMIDT WF, BOSSUYT PM, BOS JD, DE RIE MA (2003): Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*; 349(7): 658-665.
- HO VC, GRIFFITHS CE, ALBRECHT G, VANACLOCHA F, LEON-DORANTES G, ATAKAN N, REITAMO S, OHANNESSON A, MORK NJ, CLARKE P, PFISTER P, PAUL C (1999): Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol*; 141(2): 283-291.
- HOEFNAGEL JJ, THIO HB, WILLEMZE R, BOUWES BAVINCK JN (2003): Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol*; 149(2): 363-369.
- HSU L, SNODGRASS BT, ARMSTRONG AW (2013): Anti-drug Antibodies in Psoriasis: A Systematic Review. *Br J Dermatol*; 170(2): 261-273.
- INZINGER M, WEGER W, HESCHL B, SALMHOFER W, QUEHENBERGER F, WOLF P (2013): Methotrexate vs. fumaric acid esters in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: data registry report on the efficacy under daily life conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(7): 861-866.
- JENSEN P, ZACHARIAE C, CHRISTENSEN R, GEIKER NR, SCHAADT BK, STENDER S, HANSEN PR, ASTRUP A, SKOV L (2013): Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol*; 149(7): 795-801.
- JOHNSTON A, GUDJONSSON JE, SIGMUNDSDOTTIR H, LUDVIKSSON BR, VALDIMARSSON H (2005): The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol*; 114(2): 154-163.
- JOSE RM, ROY DK, VIDYADHARAN R, ERDMANN M (2004): Burns area estimation-an error perpetuated. *Burns*; 30(5): 481-482.
- JULLIEN D, BARKER JN (2006): Genetics of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 22(2): 42-51.
- KENNEY JA (1971). Psoriasis in the American black. In: Farber EM & Cox AJ (eds.) *Psoriasis: proceedings of the International Symposium, Stanford University*. 49-52. Stanford: Stanford University Press.
- KEYSTONE EC, KAVANAUGH AF, SHARP JT, TANNENBAUM H, HUA Y, TEOH LS, FISCHKOFF SA, CHARTASH EK (2004): Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving

- concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*; 50(5): 1400-1411.
- KIM CR, LEE JH (2013): An observational study on the obesity and metabolic status of psoriasis patients. *Ann Dermatol*; 25(4): 440-444.
- KIMBALL AB, GORDON KB, FAKHARZADEH S, YEILDING N, SZAPARY PO, SCHENKEL B, GUZZO C, LI S, PAPP KA (2012): Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol*; 166(4): 861-872.
- KIMBALL AB, PAPP KA, WASFI Y, CHAN D, BISSONNETTE R, SOFEN H, YEILDING N, LI S, SZAPARY P, GORDON KB (2013): Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(12): 1535-1545.
- KÖBNER H (1876): Zur Aetiologie der Psoriasis. *Viertelj Dermatol Syph*; 8: 1-12.
- KRAGBALLE K, JANSEN CT, GEIGER JM, BJERKE JR, FALK ES, GIP L, HJORTH N, LAUHARANTA J, MORK NJ, REUNALA T, ET AL. (1989): A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol*; 69(1): 35-40.
- KRUEGER G, KOO J, LEBWOHL M, MENTER A, STERN RS, ROLSTAD T (2001): The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*; 137(3): 280-284.
- KUGA K, NISHIFUJI K, IWASAKI T (2008): Cyclosporine A inhibits transcription of cytokine genes and decreases the frequencies of IL-2 producing cells in feline mononuclear cells. *J Vet Med Sci*; 70(10): 1011-1016.
- KUMAR S, HAN J, LI T, QURESHI AA (2013): Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(10): 1293-1298.
- LEBWOHL M, YEILDING N, SZAPARY P, WANG Y, LI S, ZHU Y, REICH K, LANGLEY RG, PAPP KA (2010): Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*; 63(4): 571-579.
- LEE E, TREPICCHIO WL, OESTREICHER JL, PITTMAN D, WANG F, CHAMIAN F, DHODAPKAR M, KRUEGER JG (2004): Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med*; 199(1): 125-130.
- LEONARD DG, O'DUFFY JD, ROGERS RS (1978): Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc*; 53(8): 511-518.
- LEONARDI CL, POWERS JL, MATHESON RT, GOFFE BS, ZITNIK R, WANG A, GOTTLIEB AB (2003): Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*; 349(21): 2014-2022.
- LESUIS N, BEFRITS R, NYBERG F, VAN VOLLENHOVEN RF (2012): Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med*; 10: 82.
- LOMHOLT G (1964): Prevalence of skin diseases in a population; a census study from the faroe islands. *Dan Med Bull*; 11: 1-7.
- LONG CC, FINLAY AY, AVERILL RW (1992): The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Arch Dermatol*; 128(8): 1129-1130.
- LOWE NJ, WIEDER JM, ROSENBAACH A, JOHNSON K, KUNKEL R, BAINBRIDGE C, BOURGET T, DIMOV I, SIMPSON K, GLASS E, GRABIE MT (1996): Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol*; 35(5 Pt 1): 710-719.

- LOWES MA, BOWCOCK AM, KRUEGER JG (2007): Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*; 445(7130): 866-873.
- LÜLLMANN H, MOHR K, HEIN L 2006. *Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag
- MADSEN EL, RISSANEN A, BRUUN JM, SKOGSTRAND K, TONSTAD S, HOUGAARD DM, RICHELSEN B (2008): Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol*; 158(2): 179-187.
- MALLON E, BUNCE M, WOJNAROWSKA F, WELSH K (1997): HLA-CW\*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *J Invest Dermatol*; 109(2): 183-186.
- MATTEI PL, COREY KC, KIMBALL AB (2014): Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 28(3): 333-337.
- MEASE PJ, GLADMAN DD, RITCHLIN CT, RUDERMAN EM, STEINFELD SD, CHOY EH, SHARP JT, ORY PA, PERDOK RJ, WEINBERG MA (2005): Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*; 52(10): 3279-3289.
- MENTER A, KORMAN NJ, ELMETS CA, FELDMAN SR, GELFAND JM, GORDON KB, GOTTLIEB AB, KOO JY, LEBWOHL M, LIM HW, VAN VOORHEES AS, BEUTNER KR, BHUSHAN R (2009): Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*; 61(3): 451-485.
- MOK CC, VAN DER KLEIJ D, WOLBINK GJ (2013): Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNFalpha biologics in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*; 32(10): 1429-1435.
- MROWIETZ U, ALTMAYER P, AUGUSTIN M, BOEHNCKE WH, BONNEKOH B, FRAMBACH Y, GAMBICHLER T, GHORESCHI K, HERTL M, HUND AC, JACOBI A, KUHN A, LUDWIG RJ, LUGER T, MARTIN SF, MERK H, NORGAUER J, REICH K, ROSTAMI-YAZDI M, SABAT R, SCHAKEL K, SCHARFFETTER-KOCHANEK K, SCHON MP, SCOLA N, STICHERLING M, THACI D, WILSMANN-THEIS D, VIEHWEG A, WOZEL G, ZOUBOULIS CC, NEUREITHER M (2012): Neue Erkenntnisse zu Fumarsäureestern (Fumaderm®): Ergebnisse des 2. Experten-Workshops. *J Dtsch Dermatol Ges*; 10 Suppl 8: 1-15.
- MROWIETZ U, CHRISTOPHERS E, ALTMAYER P (1998): Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br J Dermatol*; 138(3): 456-460.
- MROWIETZ U, ELDER JT, BARKER J (2006): The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*; 298(7): 309-319.
- MROWIETZ U, KRAGBALLE K, REICH K, SPULS P, GRIFFITHS CE, NAST A, FRANKE J, ANTONIOU C, ARENBERGER P, BALIEVA F, BYLAITE M, CORREIA O, DAUDEN E, GISONDI P, IVERSEN L, KEMENY L, LAHFA M, NIJSTEN T, RANTANEN T, REICH A, ROSENBAACH T, SEGAERT S, SMITH C, TALME T, VOLC-PLATZER B, YAWALKAR N (2011): Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*; 303(1): 1-10.



- MROWIETZ U, PRINZ JC (2012). Psoriasis. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M & Ruzicka T (eds.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 625-648. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag.
- MROWIETZ U, SCHMID-OTT G 2012. *Schuppenflechte- Was Sie schon immer über Psoriasis wissen wollten*, Basel, S. Krager GmbH.
- MUNRO WJ (1898): Note zur l'histopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Syph*; 9: 961-967.
- MUSTONEN A, MATTILA K, LEINO M, KOULU L, TUOMINEN R (2013): The costs of psoriasis medications. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 3(2): 169-177.
- MYERS WA, GOTTLIEB AB, MEASE P (2006): Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*; 24(5): 438-447.
- NALDI L, CHATENOU D, LINDER D, BELLONI FORTINA A, PESERICO A, VIRGILI AR, BRUNI PL, INGORDO V, LO SCOCCO G, SOLAROLI C, SCHENA D, BARBA A, DI LANDRO A, PEZZAROSSA E, ARCANGELI F, GIANNI C, BETTI R, CARLI P, FARRIS A, BARABINO GF, LA VECCHIA C (2005): Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*; 125(1): 61-67.
- NALDI L, PARAZZINI F, BREVI A, PESERICO A, VELLER FORNASEA C, GROSSO G, ROSSI E, MARINARO P, POLENGHI MM, FINZI A, ET AL. (1992): Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol*; 127(3): 212-217.
- NALDI L, PARAZZINI F, PELI L, CHATENOU D, CAINELLI T (1996): Dietary factors and the risk of psoriasis. Results of an Italian case-control study. *Br J Dermatol*; 134(1): 101-106.
- NAST A, BOEHNCKE WH, MROWIETZ U, OCKENFELS HM, PHILIPP S, REICH K, ROSENBAACH T, SAMMAIN A, SCHLAEGER M, SEBASTIAN M, STERRY W, STREIT V, AUGUSTIN M, ERDMANN R, KLAUS J, KOZA J, MULLER S, ORZECZOWSKI HD, ROSUMECK S, SCHMID-OTT G, WEBERSCHOCK T, RZANY B (2012): German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res*; 304(2): 87-113.
- NAST A, REYTAN N, ROSUMECK S, ERDMANN R, RZANY B (2008): Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 22(11): 1337-1342.
- NICKOLOFF BJ, KARABIN GD, BARKER JN, GRIFFITHS CE, SARMA V, MITRA RS, ELDER JT, KUNKEL SL, DIXIT VM (1991): Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol*; 138(1): 129-140.
- OCKENFELS HM (2003): Triggermechanismen der Psoriasis. *Hautarzt*; 54(3): 215-223.
- PARISI R, SYMMONS DP, GRIFFITHS CE, ASHCROFT DM (2013): Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*; 133(2): 377-385.
- PATEL RV, SHELLING ML, PRODANOVICH S, FEDERMAN DG, KIRSNER RS (2011): Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*; 26(9): 1036-1049.
- PATHIRANA D, ORMEROD AD, SAIAG P, SMITH C, SPULS PI, NAST A, BARKER J, BOS JD, BURMESTER GR, CHIMENTI S, DUBERTRET L, EBERLEIN B, ERDMANN R, FERGUSON J, GIROLOMONI G, GISONDI P, GIUNTA A, GRIFFITHS C, HONIGSMANN H, HUSSAIN M, JOBLING R, KARVONEN SL, KEMENY L, KOPP I, LEONARDI C, MACCARONE M, MENTER A, MROWIETZ U, NALDI L, NIJSTEN T, ORTONNE JP, ORZECZOWSKI HD, RANTANEN T, REICH K, REYTAN N, RICHARDS H, THIO HB, VAN DE

- KERKHOF P, RZANY B (2009): European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 23 Suppl 2: 1-70.
- PIASERICO S, CONTI A, CONSOLE FL, DE SIMONE C, PRESTINARI F, MAZZOTTA A, GUALDI G, GUARNERI C, BORSARI S, CASSANO N (2013): Efficacy and Safety of Systemic Treatments for Psoriasis in Elderly Patients. *Acta Derm Venereol*; 94(3): 293-297.
- POIKOLAINEN K, REUNALA T, KARVONEN J (1994): Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol*; 130(4): 473-477.
- POWLES AV, HARDMAN CM, PORTER WM, COOK T, HULME B, FRY L (1998): Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol*; 138(3): 443-449.
- PUIG L (2011): Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 25(9): 1007-1011.
- RAMSAY B, LAWRENCE CM (1991): Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*; 124(6): 565-570.
- RAPP SR, FELDMAN SR, EXUM ML, FLEISCHER AB, JR., REBOUSSIN DM (1999): Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*; 41(3 Pt 1): 401-407.
- REICH K (2012): The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 26(2): 3-11.
- REICH K, KRUGER K, MOSSNER R, AUGUSTIN M (2009a): Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*; 160(5): 1040-1047.
- REICH K, LANGLEY RG, PAPP KA, ORTONNE JP, UNNEBRINK K, KAUL M, VALDES JM (2011): A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med*; 365(17): 1586-1596.
- REICH K, NESTLE FO, PAPP K, ORTONNE JP, EVANS R, GUZZO C, LI S, DOOLEY LT, GRIFFITHS CE (2005): Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*; 366(9494): 1367-1374.
- REICH K, THACI D, MROWIETZ U, KAMPS A, NEUREITHER M, LUGER T (2009b): Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis- a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges*; 7(7): 603-611.
- RICHARDS HL, FORTUNE DG, O'SULLIVAN TM, MAIN CJ, GRIFFITHS CE (1999): Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol*; 41(4): 581-583.
- ROONGPISUTHIPONG W, PONGPUDPUNTH M, ROONGPISUTHIPONG C, RAJATANAVIN N (2013): The effect of weight loss in obese patients with chronic stable plaque-type psoriasis. *Dermatol Res Pract*; 2013: ID 795932.
- SAURAT JH, STINGL G, DUBERTRET L, PAPP K, LANGLEY RG, ORTONNE JP, UNNEBRINK K, KAUL M, CAMEZ A (2008): Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*; 158(3): 558-566.
- SCANLON JV, EXTER BP, STEINBERG M, JARVIS CI (2009): Ustekinumab: treatment of adult moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Ann Pharmacother*; 43(9): 1456-1465.
- SCHMITT JM, FORD DE (2007): Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology*; 215(1): 17-27.

- SETTY AR, CURHAN G, CHOI HK (2007): Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*; 167(15): 1670-1675.
- SHAPIRO J, COHEN AD, DAVID M, HODAK E, CHODIK G, VINER A, KREMER E, HEYMANN A (2007): The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*; 56(4): 629-634.
- SHBEEB M, URAMOTO KM, GIBSON LE, O'FALLON WM, GABRIEL SE (2000): The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*; 27(5): 1247-1250.
- STEINZ K, GERDES S, DOMM S, MROWIETZ U (2014): Systemic treatment with fumaric Acid esters in six paediatric patients with psoriasis in a psoriasis centre. *Dermatology*; 229(3): 199-204.
- TAN E, BAKER C, FOLEY P (2013): Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol*; 54(4): 259-263.
- THOMAS CL, FINLAY AY (2007): The 'handprint' approximates to 1% of the total body surface area whereas the 'palm minus the fingers' does not. *Br J Dermatol*; 157(5): 1080-1081.
- TREMBATH RC, CLOUGH RL, ROSBOTHAM JL, JONES AB, CAMP RD, FRODSHAM A, BROWNE J, BARBER R, TERWILLIGER J, LATHROP GM, BARKER JN (1997): Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*; 6(5): 813-820.
- TREUMER F, ZHU K, GLASER R, MROWIETZ U (2003): Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol*; 121(6): 1383-1388.
- TSAI TF, HO JC, SONG M, SZAPARY P, GUZZO C, SHEN YK, LI S, KIM KJ, KIM TY, CHOI JH, YOUN JI (2011): Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*; 63(3): 154-163.
- TSANKOV N, ANGELOVA I, KAZANDJIEVA J (2000): Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*; 1(3): 159-165.
- UYEMURA K, YAMAMURA M, FIVENSON DF, MODLIN RL, NICKOLOFF BJ (1993): The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol*; 101(5): 701-705.
- VAHLQUIST A (1992): Long-term safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol*; 27(6 Pt 2): 29-33.
- VAN DER HEIJDE D, KAVANAUGH A, GLADMAN DD, ANTONI C, KRUEGER GG, GUZZO C, ZHOU B, DOOLEY LT, DE VLAM K, GEUSENS P, BIRBARA C, HALTER D, BEUTLER A (2007): Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*; 56(8): 2698-2707.
- VAN SCHOUWENBURG PA, KRIECKAERT CL, RISPENS T, AARDEN L, WOLBINK GJ, WOUTERS D (2013): Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. *Ann Rheum Dis*; 72(10): 1680-1686.
- VEALE DJ, RITCHLIN C, FITZGERALD O (2005): Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*; 64 Suppl 2: ii26-9.
- WAIN EM, DARLING MI, PLEASS RD, BARKER JN, SMITH CH (2010): Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *Br J Dermatol*; 162(2): 427-434.

- WARREN RB, GRIFFITHS CE (2008): Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol*; 26(5): 438-447.
- WU JJ, POON KY, CHANNUAL JC, SHEN AY (2012): Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*; 148(11): 1244-1250.
- YANBAEVA DG, DENTENER MA, CREUTZBERG EC, WESSELING G, WOUTERS EF (2007): Systemic effects of smoking. *Chest*; 131(5): 1557-1566.
- ZACHARIAE H, KRAGBALLE K, HANSEN HE, MARCUSSEN N, OLSEN S (1997): Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*; 136(4): 531-535.
- ZAHL VA. (2008): Komorbidität und Komedikation bei Patienten mit stationär behandelte Psoriasis. Eine multizentrische Studie. *Christian-Albrechts-Universität zu Kiel*.
- ZHU K, MROWIETZ U (2001): Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J Invest Dermatol*; 116(2): 203-208.
- ZHU X, ZHENG M, SONG M, SHEN YK, CHAN D, SZAPARY PO, WANG B (2013): Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol*; 12(2): 166-174.

## **7. Danksagung**

Ich möchte mich zu allererst bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Schwarz, Direktor der Abt. Dermatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, bedanken, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz, für die großartige Betreuung. Während jeder Phase dieser Arbeit und meines Studiums konnte ich mich stets auf seinen Rat verlassen. Vielen Dank für die Bereitstellung des Themas und diese außerordentliche Unterstützung.

Ich möchte mich bei Herrn Hansjörg Baurecht ganz herzlich für seine sachkundige Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung bedanken.

Vielen Dank an Dr. med. Sascha Gerdes, der mir stets ein Ansprechpartner war und auf dessen Hilfe und Beratung ich mich immer verlassen konnte.

Ein herzliches Dankeschön geht an alle Mitarbeiter des Psoriasis-Zentrums für ihre freundliche Hilfe.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern aussprechen. Vielen Dank für euren unermüdlichen Zuspruch, für ein jederzeit offenes Ohr, eure Geduld und eure bedingungslose Liebe.

## 8. Lebenslauf

Name: Nadine Reimers

Geburtsdatum, -ort: 26.06.1989, Husum

Eltern: Kirsten Reimers, geb. Kniese  
Wolfgang Reimers

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1995-1999 Grundschule Tetenbüll  
1999-2008 Nordseegymnasium St. Peter-Ording  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Universität: 2008-2014 Studium der Humanmedizin  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

1. Staatsexamen (Physikum) im Herbst 2010
2. Staatsexamen (schriftlich) im Herbst 2014
3. Staatsexamen (mündlich) am 21./22.10.2014

Approbation am 04.11.2014

Beginn der Promotionsarbeit im Januar 2012